

ZNS-BETEILIGUNG
BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN
HYPERTENSIVEN ZUSTÄNDEN -
ANALYSE UND VERGLEICH
DOKUMENTIERTER FÄLLE VON
HYPERTENSIVER ENCEPHALOPATHIE,
BINSWANGER ENCEPHALOPATHIE
UND MULTI-INFARKT-DEMENZ

Reinhard Niemann

Kess
München
1984

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Schrader

ZNS-BETEILIGUNG BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN HYPERTENSIVEN
ZUSTÄNDEN - ANALYSE UND VERGLEICH DOKUMENTIERTER FÄLLE
VON HYPERTENSIVER ENCEPHALOPATHIE, BINSWANGER ENCEPHALOPATHIE
UND MULTI-INFARKT-DEMENTZ

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Reinhard Niemann

aus

Düsseldorf

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Schrader

Dekan: Prof.Dr.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.Juni 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

- A. Zur Entstehung des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie
 - I. Pals Theorie der Gefäßkrise und Volhards Konzept der sog. falschen Urämie
 - II. Zangemeisters Konzept der Eklampsie
 - III. Das klassische Konzept der hypertensiven Encephalopathie bei Oppenheimer und Fishberg

- B. Zur Nosologie der hypertensiven Encephalopathie im Rahmen vaskulärer Encephalopathien
 - I. Zur Terminologie und Nosologie des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie
 - II. Die Binswanger Encephalopathie
 - 1. Das Konzept der Encephalitis subcorticalis chronica progressiva bei Binswanger und seine Fortschreibung bei Alzheimer, Behr und Nissl
 - 2. Das klinische Erscheinungsbild - Darstellung und Vergleich neuerer Studien
 - 3. Zum Verhältnis von klinischem Erscheinungsbild und pathologisch-anatomischem Substrat
 - 4. Computertomographische Kriterien
 - 5. Arterielle Hypertonie als pathogenetisch wirksamer Faktor
 - 6. Pathogenetische Modellvorstellungen
 - III. Die Multi-Infarkt Demenz
 - 1. Die Definition des Konzepts der Multi-Infarkt Demenz bei Hachinski
 - 2. Der morphologische Befund
 - 3. Zum Verhältnis klinischer Erscheinungen und morphologischer Befunde
 - IV. Unterschiedliche Formen der Erfahrung als Grundlage der Begriffsbildung von Binswanger Encephalopathie und Multi-Infarkt Demenz
 - V. Zwei Sonderformen:
Die hereditäre Multi-Infarkt Demenz nach Sourander / Walinder und die familiäre untypische Encephalopathie Binswanger nach Maeda

- C. Die klinische Manifestation der hypertensiven Encephalopathie
 - I. Fishbergs Darstellung des klinischen Erscheinungsbildes
 - II. Zur Frage der begrifflichen Einheit
 - 1. Hypertensive Encephalopathie und maligne Hypertonie: Voraussetzungen und Ergebnisse älterer Studien
 - 2. Theoretisch-methodische Probleme definierender Auswahlkriterien (maligne Hypertonie, Reversibilität und Generalisierung des Prozesses) am Beispiel neuerer Studien
 - III. Zur Frage der empirischen Einheit des klinischen Erkrankungsbildes
 - 1. Die neurologische Symptomatik
 - 2. Grundkrankheiten und Hypertonie
- D. Zur Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie
 - I. Das Konzept des Vasospasmus (Byrom, Meyer, Rodda / Denny-Brown, Dinsdale)
 - II. Das Erklärungskonzept der durchbrochenen Autoregulation: Darstellung neuerer tier- und humanexperimenteller Ergebnisse
- E. Die Pathologie der hypertensiven Encephalopathie
 - I. Hat die hypertensive Encephalopathie ein morphologisches Korrelat?
 - II. Ergebnisse neuropathologischer Studien der Schwangerschaftseklampsie
- F. Zusammenfassung

Tabellen:

- Tabelle 1: Die Bedeutung pathogenetischer Faktoren in den Konzepten Volhards und Oppenheimer / Fishbergs
- " 2: Neurologische Klinik der Binswanger Encephalopathie
- " 3: Verlauf der Binswanger Encephalopathie
- " 4: Internistische Grunderkrankung und Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen
- " 5: Alters- und Geschlechtsverteilung, Erkrankungsdauer
- " 6: Computertomographische Befunde bei Binswanger Encephalopathie
- " 7: Klinischer Vergleich von hereditärer Multi-Infarkt Demenz Sourander / Walinder und familiär untypischer Encephalopathie Binswanger
- " 8: Notwendige Kriterien des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie
- " 9: Alters- und Geschlechtsverteilung klinisch dokumentierter Fälle von hypertensiver Encephalopathie Pathologische Verifikation
- " 10: Die neurologische Klinik der hypertensiven Encephalopathie

Tabelle 11: Neurologische Allgemeinveränderungen
vs. fokale neurologische Symptome

- " 12: Sehstörung und ophthalmoskopischer Befund
- " 13: Blutdruckverhalten
- " 14: Grundkrankheiten

A. Zur Entstehung des Konzepts der
hypertensiven Encephalopathie
I. Pals Theorie der Gefäßkrise
und Volhard Konzept der sog.
falschen Urämie

In einem Beitrag zu den Verhandlungen der "Deutschen Gesellschaft für innere Medizin" im Jahre 1923, der sich mit den Folgen des arteriellen Hochdrucks befaßte, bemerkte Franz Volhard, "daß es für den Arzt vorläufig wichtiger ist, die Folgen des Hochdrucks als seine Ursachen zu kennen" (1). Mit dieser Aussage zu einer "Medizin ohne Diagnose" (2) bezog sich Volhard u. a. auf ein Krankheitsbild, das durch die cerebralen Folgen des Bluthochdrucks bestimmt war und dessen klinische Symptome er mit dem Begriff der "Krampfurämie" (3) belegte. Trotz des Nachdrucks, mit dem Volhard die Bedeutung der Folgen des arteriellen Hochdrucks herausstreicht, handelt sein Aufsatz im Hinblick auf die encephalopathischen Erscheinungen der "Krampfurämie" freilich fast nur von deren Ursachen.

Im Mittelpunkt des Diskussionszusammenhangs, in dem Volhard seine These von der Hochdruckabhängigkeit der Krampfurämie vorbrachte, stand nämlich die Frage, inwiefern sich die Krampfurämie von der echten Urämie abgrenzen läßt. In früheren Untersuchungen zur sog. "Bright's disease" wurden nämlich die cerebralen Manifestationen der Nierenerkrankungen, insbesondere der Niereninsuffizienz auf die Urämie zurückgeführt. Das Fehlen der Urämie wurde jedoch in Fällen von sog. urämischer Amaurosis

- (1) Volhard, F.
Der arterielle Hochdruck
in: Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med., 35, 1923, S. 175
- (2) Buchborn, E.
Medizin ohne Diagnose?
in: Internist, 16, 1975, S. 61 f.
- (3) Volhard, F.
Ebenda, S. 172

ebenso beobachtet wie der Zusammenhang dieser sog. urämischen cerebralen Phänomene mit einem Blutdruckanstieg.

Pal hatte daher, ähnlich wie eine Reihe anderer Forscher, auf die er sich beruft (Forlanini, Ascoli), die urämischen eklamtische Phänomene auf "Gefäßkrisen" rückführen wollen und zwar auf solche Krisen, die durch Gefäßkonstriktion zustande kommen (1). "Ich gelange somit zu dem Schluß, daß die transitorischen Herderscheinungen und der eklamptische Symptomenkomplex der Urämischen keineswegs eine unmittelbare Folge der Nephritis, die demselben zugrunde liegt, darstellt, sondern eine mittelbare, durch die hohe Spannung bedingte Reaktion der zerebralen Gefäße unter den spezifischen - vielleicht Intoxikations - Bedingungen" (2).

Unter Hochspannungskrisen versteht Pal temporäre, paroxysmale Blutdrucksteigerungen (3). Für sie gibt es kein fixes Maß des Auftretens; der Punkt, von dem an kritische Erscheinungen auftreten, ist vielmehr von Grundkrankheiten und der "Grundspannung" des Gefäßsystems abhängig: Je niedriger die Grundspannung eines Individuums, desto eher können größere Steigerungsraten des Blutdrucks vertragen werden.

Nicht nur der urämische Anfall bei Nephritis beruht auf einer plötzlichen Drucksteigerung; sowohl die Eklampsie der Schwangeren als auch die schwere Bleikolik, im Verlauf derer ebenfalls eine transitorische Amaurose auftreten kann, beruhen nach Pal auf demselben pathogenetischen Mechanismus der konstriktiven Gefäßkrise in der Folge einer akuten Blutdrucksteigerung.

(1) Pal, J.
Gefäßkrisen
Leipzig, 1905, S. 230

(2) Ebenda, S. 13

(3) Ebenda. S. 14

Gegenüber "der herrschenden Auffassung von der urämisch-toxischen Natur der zerebralen Symptome" (1) machte auch Volhard im Anschluß an die Erkenntnisse Forlaninis und Pals geltend, daß für die Krampfurämie ein anderer Pathomechanismus unterstellt werden müsse.

Das Unterscheidungskriterium von Krampfurämie und echter Urämie resultiert nämlich aus den unterschiedlichen Funktionen von Hochdruck einerseits und Nierenleistung andererseits: "Die echte Urämie erweist sich als unabhängig vom Hochdruck, allein abhängig von der Nierenleistung. Die Krampfurämie erweist sich als unabhängig von der Nierenleistung, allein abhängig vom Hochdruck" (2).

Volhard und Fahr hatten bereits 1914 das Konzept der Krampf- und Pseudourämie vorgestellt (3). Pseudourämische Symptome entstehen demnach auf der Grundlage funktioneller Störungen, nämlich transitorischer Zirkulationsstörungen, die freilich erst unter der Voraussetzung bereits bestehender arteriosklerotischer Veränderungen größerer Gefäße des ZNS wirksam werden. Denn dann kann es, so Volhards Hypothese, zu lokalen Gefäßspasmen kommen, die sich zu einer allgemeinen Gefäßkontraktion und universeller Blutdrucksteigerung ausweiten können, wenn nämlich auch die bulbären Zentren von einem lokalen Gefäßkrampf betroffen sind. Diese Folgewirkung bulbärer Anämie bzw. Ischämie auf die Kreislaufregulierung i. S. einer konsekutiven Blutdrucksteigerung hatte Cushing, auf dessen Ergebnisse sich Volhard beruft, experimentell demonstriert.

(1) Volhard, F. u. Fahr, Th.
Die Brightsche Nierenkrankheit
Berlin 1914, S. 233

(2) Volhard, F.
a.a.o., S. 172

(3) Volhard, F. u. Fahr, Th.
a.a.o., S. 232 f.

Die Erklärung der Erscheinungen der akuten eklamp-
tischen cerebralen (falschen) Urämie durch das Angiospas-
muskonzept i. S. Forlaninis und Pals hielt Volhard freilich
für unzureichend (1). Zwar seien "die leichteren, schnell
vorübergehenden Erscheinungen auf angiospastische Ischämie
der nervösen Zentren zurückzuführen" (2). Zur Annahme einer
rein spastischen Kontraktion der Hirngefäße bei akuter eklam-
ptischer (falscher) Urämie stehe aber die Beobachtung einer
ausgesprochenen Steigerung des Hirndrucks in Widerspruch,
erkennbar an der oft hochgradigen Steigerung des Lumbal-
drucks und der Stauungspapille (3). Volhard schlägt daher
ein anderes Kausalmodell vor: Wo Pal eklamptische Anfälle
über den Mechanismus des Angiospasmus und konsekutiver Hirn-
ischämie und Hirnanämie entstehen sieht, wird in Volhards
Modell die Wirkung des Angiospasmus über das konsekutive
Hirnödem vermittelt (4). In seinem früheren Aufsatz (5),
hatte Volhard Angiospasmus und Hirnödem einerseits als al-
ternative Erklärungskonzepte einander gegenübergestellt,
andererseits die Pathogenese des Hirnödems aus der arte-
riellen Ischämie erklärt. Der wesentliche Unterschied dieses
Konzepts zum angiospastischen Konzept, das in der Ischämie
den Auslöser eklamptischer Anfälle identifiziert, besteht in

- (1) Volhard, F.
Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen
(Bright'sche Krankheit)
in: Mohr, L. u. Staehelin, R.: Handbuch der Inneren Medizin
Bd. 3.2, Berlin 1918, S. 1346 f.
- (2) Volhard, F. u. Fahr, Th.
a.a.o., S. 235
- (3) -Volhard, F. u. Fahr, Th. 1914 - a.a.o., S. 235
-Volhard, F. - a.a.o., 1918, S. 1347
- (4) Volhard, F.
a.a.o., S. 173, 1923
- (5) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1347

der Betonung mechanischer Momente, nämlich der "Volumenzunahme im abgeschlossenen Raum, die den wesentlichen Vorgang darstellt" (1).

Volhard unterscheidet also eine "akute, eklamptische Form der falschen Urämie" (2) von einer chronischen Form der Pseudourämie. Die akute Form in ihrer schweren Ausprägung ist durch tonisch-klonische Krämpfe mit dem Bild eines typischen epileptischen Anfalls gekennzeichnet. Leichte Fälle können ohne Bewußtseinsverlust auftreten. Die Krämpfe verlaufen häufiger mit klonischen Zuckungen als in tonischer Starre (3). Die Krampfanfälle können auch rein halbseitig auftreten und unter dem Bild eines Jackson-Anfalls ablaufen: Volhard u. Fahr (4) berichten über einen solchen Anfallstyp bei falscher Urämie; Krämpfe können freilich auch fehlen. In rudimentären Formen des eklamptischen Anfalls kann es zu einer bloßen Bewußtlosigkeit ohne Krämpfe kommen (5)

Ebenso können pseudourämische Erscheinungen ohne Krämpfe auftreten, wenn lediglich die Prodromi des eklamptischen Anfalls sichtbar werden. Solche Prodromalerscheinungen äußern sich in Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, zerebral bedingtem Erbrechen, Pulsverlangsamung, die im Anfall aber in Pulsbeschleunigung übergeht, Schwindelgefühl; mitunter sind

(1) Ebenda, S. 1349

(2) Volhard, F.
1918, a.a.O., S. 1344

(3) Ebenda, S. 1325

(4) Volhard, F. und Fahr, Th.
a.a.O., S. 134

(5) Volhard, F.
a.a.O., 1918, S. 1330

auch Reflexsteigerungen und ein positiver Reflex nach Babinski beobachtbar.

Eher für die chronische als für die akute Form der falschen Urämie sind Paresen typisch. Ansonsten bietet die klinische Phänomenologie der beiden Verlaufsformen keine differentialdiagnostisch bedeutsamen Kriterien, wenn man von der für die akute Form typischen Bewußtseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma und der Plötzlichkeit des Auftretens absieht. Als transitorische Herderscheinungen lassen sich bei beiden nachweisen: Amaurose, Hemianopsie, Hörstörungen, Aphasie, Astereognosie, transitorische Mono- und Hemiplegien (1). Längere Dauer der Erscheinungen kennzeichnet die chronische Verlaufsform. Für sie ist auch der pseudourämische Kopfschmerz kennzeichnend.

Die funktionelle und reversible Encephalopathie, wie sie in den transitorischen Herderscheinungen manifestiert, kann nach mehrfacher Wiederholung in dauernde Ausfallerscheinungen mit organischen Läsionen münden.

Eine strenge Trennung der beiden Verlaufsformen ist, so Volhard, freilich nicht möglich (2). An die Niereninsuffizienz sind beide Verlaufsformen nicht gebunden.

(1) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1342

(2) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1366

Akuter eklamptischer Anfall und pseudurämische Symptome unterscheiden sich trotz ihrer phänomenologischen Ähnlichkeit in ihrer Bindung an Grundkrankheiten: Während der akute eklamptische Anfall bei akuter Nephritis, bei chronisch verlaufenden Nephrosen und bei chronischen Nephritiden auftreten kann, sind die pseudourämischen Phänomene an chronische Nierenkrankheiten mit Blutdrucksteigerung gebunden (1).

Den unterschiedlichen Bindungen an Grundkrankheiten entsprechen die oben angedeuteten unterschiedlichen Pathomechanismen, die von Volhard und Fahr so beschrieben werden: Während eine pathophysiologische Gemeinsamkeit im "Sauerstoffmangel der nervösen Zentren" liegt (2), beruht dieser im Falle der eklamptischen Anfälle auf passiver Dehnung der Hirngefäße, im Falle der pseudourämischen Symptome und chronisch arteriosklerotischen Hypertonien auf aktiver Gefäßkontraktion. Später freilich revidiert Volhard dieses Erklärungsmodell der akuten eklamptischen Urämie: "Wir können uns nicht vorstellen, daß eine akute passive Überdehnung der Hirngefäße an sich schon eine Bildung von Ödem und Erhöhung des Gehirndruckes hervorruft" (3).

Pathogenetisch ist in beiden Formen eine Zirkulationsstörung von entscheidender Bedeutung. Die pathogenetische Differenz ergibt sich aus

- (1) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1366
- (2) Volhard, F. u. Fahr, Th.
a.a.o., 1914, S. 233
- (3) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1350

der Geschwindigkeit, mit der sich diese Zirkulationsstörung entwickelt. Bei akutem Auftreten kordiovaskulärer Zirkulationsstörungen stehen Gefäßpermeabilität und allgemeine Hirndrucksteigerung mit konsekutiver Anämie bestimmter Hirnregionen im Vordergrund. Die eklamptischen Erscheinungen der akuten falschen Urämie treten nach Volhard also bevorzugt bei dem subakuten Verlauf (1) auf.

Bei langsamer Entstehung solcher Zirkulationsstörungen kommt es zu einer allgemeinen und anhaltenden Gefäßkontraktion, auf deren Boden transitorische und herdförmige angio-spastische Ischämien entstehen können (2). Ischämische, pseudourämische Phänomene sind an den chronischen Verlauf der falschen Urämie gebunden, d. h. an chronischen Hochdruck (3). Volhard schließt sich hier bei der Erklärung der Pathogenese pseudourämischer Symptome der Gefäßkrampftheorie Pals an. Das Erklärungsmodell, dessen sich Volhard bedient, beruht auf der Vorstellung, daß unterhalb pathologisch stenotierter Gefäßstellen ein Gefäßkrampf einsetzt, wenn die Ansprüche an die Durchblutung steigen (4); eine paradoxe Reaktion also, hinter der er eine Ermüdungsreaktion vermutet.

Für die Pathogenese der eklamptischen Phänomene ist die "paroxysmale Extrasteigerung des Blutdrucks" (5) die Regel,

(1) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1592

(2) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1373 f.

(3) Volhard, F.
a.a.o., 1923, S. 174

(4) Ebenda, S. 1366 f.

(5) Ebenda, S. 1369

für die Pathogenese der angiospastischen Phänomene bei chronischem Hochdruck läßt Volhard die Antwort auf die Frage offen, ob auch hier der Blutdruckanstieg eine Voraussetzung sei. Diese paroxysmale Extrasteigerung des Blutdrucks ist nach Volhard Auslöser des Anfalls, nicht aber die Folge des Hirndrucks oder bloße Begleiterscheinung. Bestätigung für diese Annahme findet Volhard in den positiven Wirkungen einer Blutdrucksenkung (1).

Da eine bloße arterielle Drucksteigerung mit passiver Gefäßdilatation in Volhard Sicht keine Hirndrucksteigerung erzeugen kann (2), muß ein zusätzlicher pathogenetisch wirksamer Faktor angenommen werden, um die Pathophysiologie der eklamptischen Anfälle zu erklären: die Ödemereitschaft (3), die pathogenetisch auf eine im akuten Stadium auftretende Ischämie oder auf "chemische Komponenten" zurückführbar ist. Die Ischämie der Kapillaren ist damit bei der akuten eklamptischen Urämie der eigentliche Auslöser des cerebralen Ödems.

Auch die Erscheinungen des Augenhintergrundes zeigen im Stadium einer drohenden eklamptischen Urämie eine starke arterielle Ischämie, eine Venenstauung und ein Papillenödem.

(1) Volhard, F.
a.a.O., 1918, S. 1352

(2) Volhard, F.
a.a.O., 1918, S. 1350

(3) Volhard, F.
a.a.O., 1918, S. 1354

Die Volhard'sche Terminologie, von ihm selbst durch den Gebrauch von Synonymen einerseits und die Äquivokation mancher Begriffe andererseits um ihre Klarheit gebracht, war nicht so eindeutig wie die Erkenntnis, die er mit ihr verband; die Entdeckung einer nicht auf "Harnvergiftung" (1) rückführbaren, sondern auf Hochdruck beruhenden Encephalopathie, gab den Anstoß zum Konzept der hypertensiven Encephalopathie, für das er selbst auch später noch den Terminus eklamptische Urämie ("eclamptic uremia") benutzte (2). Volhards pathogenetische Unterscheidung der Verlaufsformen der falschen Urämie in einen akuten, durch das cerebrale Ödem bedingten und einen chronischen, auf einem cerebralen Angiospasmus beruhenden Typus, wurde im Konzept der hypertensiven Encephalopathy, wie es maßgeblich von Oppenheimer und Fishberg formuliert wurde. (3), wieder aufgegeben.

Dennoch wurde Volhards Unterscheidung zweier Formen von falscher Urämie auch im angelsächsischen Bereich rezipiert. Mc Alpine Konzept der "hypertensive cerebral attack" (4) unterscheidet zwei Formen der Attacke:

1. Bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, überwiegt der Typus mit den Zeichen eines cerebralen Ödems. Starke Kopfschmerzen sind ein konstantes Merkmal dieses Typus.
2. Bei Patienten in mittlerem Lebensalter mit chronischem Hochdruck überwiegt der Typus ohne Zeichen eines cerebralen Ödems. Krampfanfälle und Koma entstehen auf dem Wege eines Angiospasmus.

(1) Volhard, F.
a.a.o., 1923, S. 172

(2) Volhard, F.
Clinical aspects of Bright's disease
in: Berglund, H. et al.
The Kidney in Health and Disease, Philadelphia, 1935,
S. 665, f.

(3) Oppenheimer, B. S. / Fishberg, A. M.
Hypertensive Encephalopathy
in: Arch. Intern. Med., 41, 1928, S. 264-278 zur Kritik
der Autoren an Volhards Unterscheidung, vgl. insbes.
S. 265, f.

(4) Mc Alpine, D.
The Hypertensive Cerebral Attack
in: Quarterly J. of Medicine, 2, 1933, S. 463-481

Hier läßt sich unschwer Volhards Unterscheidung zweier Typen der falschen Urämie wiederentdecken, die in der weiteren Diskussion zur hypertensiven Encephalopathie freilich explizit nicht mehr aufgenommen wird.

Wie den akuten urämischen Anfall, so deutete Pal auch den eklamptischen Anfall der Schwangeren nicht als "Ausfluß einer unmittelbaren Giftwirkung auf die zerebralen Gefäße" (1), sondern als Folge einer durch hohe Spannung in den Hirngefäßen ausgelösten Reaktion, die nicht in einer Nephritis ursächlich begründet sei (2).

Auch Volhard nahm für den eklamptischen Symptomkomplex der Schwangerschaftseklampsie denselben Pathomechanismus an wie bei der eklamptischen Urämie, nämlich eine durch Hirn-ödem und -druck bedingte Hirnanämie (3). Diese Annahme, daß "eine durch Hirnödem bedingte starke Hirndrucksteigerung im Verlauf der Eklampsie besteht" (4), wurde von Zangemeister unterstützt. Zangemeister kommt sogar zu dem Schluß, daß für die Gesamtheit eklamptischer Erscheinungen "als ihre unmittelbare gemeinsame Ursache eine Hirndrucksteigerung verantwortlich zu machen ist" (5).

Gleichwohl sieht Zangemeister die Wirkung des Hirnödems nicht in der anfallauslösenden Kompressionsanämie, sondern in "zirkulatorischen Ernährungsstörungen, welche das Zentralorgan nach dem Gesetz von S. Mayer für die Wirksamkeit arterieller Blutkongestionen im Sinne eines Reizes sensibilisieren müssen, besonders die sehr empfindliche Hirnrinde, die für die Krämpfe allein in Betracht kommt" (6).

(1) Pal. J.

a.a.o., S. 23

(2) Ebenda, S. 243

(3) Volhard, F.

a.a.o., 1918, S. 1359

(4) Zangemeister, W.

Die Eklampsie eine Hirndruckfolge

in: Ztschr. f. Geb. hilfe u. Gynäk., 79, 1916, S. 131

(5) Ebenda, S. 162

(6) Zangemeister, W. - a.a.o., S. 158

Es treten Druckschädigungen der Hirnrinde durch das Hirnödem auf, das Ausdruck und Folge einer allgemeinen hydropischen Erkrankung der Schwangeren ist (1) und die Voraussetzung für die Wirksamkeit sog. "postanämischer Reize" (S. Mayer) schafft. Im Gefolge von ödembedingten Zirkulationsstörungen wird, dieser Konzeption zufolge, ein Wiedereinsetzen der arteriellen Versorgung zum Krampfreiz (2).

Auch die arteriellen Druckerhöhungen sind für Zangemeister Folge einer primären Hirndrucksteigerung (3), die eine Erregung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata erzeugt.

Zwei Annahmen, die für die Erklärung der Pathogenese sowohl der akuten eklampischen Urämie als auch der Schwangerschafts-eklampsie strategische Bedeutung haben, trafen auf den Widerspruch Volhards: 1. Zangemeisters Erklärung des Hirnödems als Folge einer allgemeinen Ödembereitschaft mancher Schwangeren 2. die Erklärung der Blutdrucksteigerung durch den Hirndruck. Beide Problembereiche bilden auch den Hintergrund des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie, das die Voraussetzung der ersten Annahme - der Stellenwert des Hirnödems in der Pathogenese der Anfälle - freilich ebenso bestreitet wie die Gültigkeit der zweiten Annahme.

(1) Ebenda, S. 184

(2) Ebenda, S. 140

(3) Ebenda, S. 160

III Oppenheimer und Fishbergs Konzept der hypertensiven Encephalopathie

Das Konzept der hypertensiven Encephalopathie wurde im Jahre 1927 von Oppenheimer und Fishberg erstmals vorgestellt. Sie dokumentieren das Krankheitsbild anhand einer klinischen Fallstudie, deren Gegenstand ein 19-jähriger Patient war, der nach seiner Genesung von einer Pneumonie und einem akuten rheumatischen Fieber hohen Blutdruck entwickelte. Im Laufe eines Monats kam es über zunehmende Kopfschmerzattacken mit Brechanfällen schließlich zu einem Krampfanfall mit anschließender Aphasie; der Blutdruck betrug 200/110 mm Hg. In der darauffolgenden Nacht traten erneut sowohl uni- als auch bilaterale Krampfanfälle auf. Der durch Lumbalpunktion gewonnene Liquor zeigte normale Druckverhältnisse, war klar und enthielt keine Zellen. Am Tag darauf war ein beidseitiger Babinskireflex auslösbar. Der Zustand des Patienten besserte sich zwei Tage nach dem ersten Krampfanfall.

Eine neurologische Verlaufsbeobachtung über fünfzehn Monate zeigte eine Vielzahl von Krampfanfällen, denen normalerweise Prodromi in Form von Kopfschmerzen, Schwächegefühl und Parästhesen in einzelnen Extremitäten vorangingen. Die Anfälle selbst begannen mit zunächst tonischen, dann klonischen Krämpfen einer Extremität, die sich schließlich generalisiert ausbreiteten. Der Patient hatte Schaum vor dem Mund, war ohne Bewußtsein und gelangte nach den Anfällen in einen stuporösen Zustand. Die Muskeleigenreflexe waren gesteigert, der Babinskireflex beidseits vorhanden. Die direkte Lichtreaktion der Pupillen war verlangsamt und blieb manchmal ganz aus. Gelegentlich war eine Anisokorie nachweisbar. Diese Zeichen verschwanden innerhalb weniger Stunden nach den Anfällen, so daß keine abnormen neurologischen Manifestationen bestehen blieben.

Die Blutdruckverhältnisse stellten sich folgendermaßen dar: In den ersten Wochen pendelte sich der systolische Blutdruck bei 200 mm Hg, der diastolische bei 110 mm Hg ein; später stiegen die Werte auf durchschnittlich 230 mm Hg systolisch und 130 mm Hg diastolisch. Bei den meisten, obgleich nicht allen Krampfanfällen stiegen sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in den Tagen zuvor, wobei bei beiden mitunter Steigerungen um 50 mm Hg beobachtet wurden. Bei einigen Anfällen sank der Blutdruck nach den Anfällen ähnlich stark ab, freilich auch nur temporär. Der Liquordruck, der während einiger Attacken gemessen wurde, war entweder normal oder nur leicht erhöht. Auch die Nierenfunktion war zu keinem Zeitpunkt eingeschränkt.

Das auffälligste Phänomen in der ophthalmoskopischen Untersuchung bestand in einer extremen Verengung der Arterien, die zu allen Zeiten nachweisbar war. Außerdem traten zahlreiche hämorrhagische Exsudate auf, bisweilen auch ein leichtes Papillenödem.

Die klinische Phänomenologie der hypertensiven Encephalopathie deckt sich mit den Symptomen, die Volhard für die akute falsche Urämie beschrieben hat: epileptiforme Krampfanfälle, Koma, Kopfschmerzen, Amaurosis, Hemiplegie und Aphasie. Das neurologisch bunte Bild ist mithin durch eine Vielzahl fokaler und generalisierter cerebraler Symptome geprägt, wobei das auffälligste Symptom der Krampfanfall, das häufigste Symptom der Kopfschmerz ist.

Ein morphologisches Substrat der hypertensiven Encephalopathie konnten Oppenheimer und Fishberg nicht identifizieren. Weder waren fokale Läsionen als Korrelat von Herdsymptomen auszumachen noch fanden sich durchgängig cerebrale Ödeme. Die Erklärung der Pathogenese vermuteten sie daher auch nicht in anatomischen Veränderungen der Hirnsubstanz, sondern

in "funktionellen" Störungen (1), von denen sie zwei diskutieren: die Nierenfunktion und den arteriellen Blutdruck, wobei sie durch die Rezeption der Volhard'schen Erkenntnisse dem Konzept der eingeschränkten Nierenfunktion eine pathogenetische Erklärungskraft absprachen.

Oppenheimer und Fisberg wollten ihr Konzept nicht als Erbe lediglich des einen Volhard'schen Konzepts, nämlich der akuten eklamptischen falschen Urämie verstanden wissen. Vielmehr sollten beide Formen der falschen Urämie im Konzept der hypertensiven Encephalopathie aufgehoben werden, und zwar sowohl in phänomenologischer als auch in pathogenetischer Hinsicht. So reduzierten sie den Dualismus des Volhard'schen Erklärungsmodells auf ein einheitliches Prinzip, nämlich eine aus der Arteriolenkonstriktion resultierende Anämie (2). Ein als Folge der Ischämie auftretendes Ödem hat demnach nur sekundäre Bedeutung. Sie bestreiten, daß Ödeme als solche ohne arteriellen Hochdruck das Bild der hypertensiven Encephalopathie erzeugen könnten, trotz eines von Bartels berichteten Falles, den Volhard als eklamptische Urämie bei Nephrose ohne arterielle Hypertonie gedeutet und als starke Stütze der Ödemtheorie angesehen hatte (3). Oppenheimer und Fishberg deuteten in ihrer Fallstudie daher die Krampfanfälle und Attacken als direkte Folge der Vasokonstriktion. Sie bestritten nicht, daß cerebrale Ödeme bei hypertensiver Encephalopathie auftreten können, akzeptieren aber weder die Volhard'sche Konzeption der Ödemtheorie in der Pathogenese des eklamptischen Anfalls noch seine Konzeption der Pathogenese des cerebralen Ödems.

(1) Ebenda, S. 269

(2) Ebenda, S. 275

(3) Volhard, F.
a.a.o., 1918, S. 1356

Als "completeley unexplained" gilt den Autoren freilich auch die Pathogenese der cerebralen Vasokonstriktion (1). Gleichwohl konstatieren sie beim arteriellen Hochdruck der Glomerulonephritis eine diffuse, periphere Vasokonstriktion und sehen darin ebenso ein Indiz für die cerebrale Vasokonstriktion wie in ophthalmoskopischen Befunden verengter Retinagefäße. Äußerst akutes Auftreten und Verschwinden der cerebralen Symptome gilt ihnen ebenso wie ein Wandel der fokalen Symptomatik als Hinweis auf zugrunde liegende angiospastische Phänomene (2).

Als Grundkrankheiten der hypertensiven Encephalopathie führen Oppenheimer und Fishberg die diffuse Glomerulonephritis, die Schwangerschaftstoxikose und die akute Bleivergiftung an. Die Frage, warum arterieller Hochdruck nur bei diesen Grundkrankheiten zur hypertensiven Encephalopathie führt, bleibt unbeantwortet (3). Ein Unterschied dieser Hochdruckkrankheiten zur essentiellen Hypertonie, bei der eine hypertensive Encephalopathie nicht auftritt, besteht in abrupten Blutdrucksteigerungen, die für die essentielle Hypertonie untypisch sind. Der genaue pathogenetische Zusammenhang von Blutdrucksteigerung und hypertensiver Encephalopathie bleibt freilich dunkel, wie die Autoren ausdrücklich feststellen.

Die Vorstellung, daß der Blutdruckanstieg Folge einer Medullakompression sein könnte, die wiederum durch ein cerebrales Ödem bedingt wäre, lehnen Oppenheimer / Fishberg ab (4). Sie teilen die Volhard'sche Vorstellung, daß der arterielle Hochdruck anstieg das Primäre und die cerebrale

(1) Ebenda, S. 277

(2) Ebenda, S. 273

(3) Ebenda, S. 276

(4) Ebenda, S. 275

Symptomatik das Sekundäre seien. Eine Bestätigung dieser Vorstellung finden sie in der Beobachtung des zeitlichen Ablaufs, der immer zuerst einen Blutdruckanstieg zeige. Da sich zudem der Blutdruckanstieg kontinuierlich über einen Zeitraum von mehr als einer Woche erstrecken kann bevor ein Krampfanfall auftritt, wäre der Blutdruckanstieg das einzige Symptom, das durch das cerebrale Ödem und die konsekutive Medullakompression ausgelöst würde; diese Vorstellung aber sei nicht überzeugend. Für die akute eklaptische Urämie hatte Volhard es als Ausnahme angesehen, "daß die Kompressionsanämie sich bis auf die lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata erstreckt" (1), und die Blutdrucksteigerungen ebenfalls nicht als Frühsymptom des Hirndrucks gedeutet.

Freilich bleibt der Zusammenhang von zusätzlichem Blutdruckanstieg und cerebraler Symptomatik im Lichte der Oppenheimer / Fishberg'schen Ausführungen nicht nur pathogenetisch unerklärt; auch klinisch phänomenologisch ist der Zusammenhang nicht strikt deterministisch:

"The onset of the cerebral is often preceded by an additional rise above the already elevated level of blood pressure" (2). Warum bei manchen Anfällen der zusätzliche Blutdruckanstieg ausbleibt, bleibt unklar.

In der folgenden Tabelle sind die pathogenetisch bedeutsamen Mechanismen, wie sie in den Erklärungskonzepten Volhard und Oppenheimer / Fishbergs angenommen werden, aufgelistet.

(1) Volhard, F.
a.a.O., 1918, S. 1353

(2) Oppenheimer, B. S. / Fishberg, A. M.
a.a.O., S. 271

Die Bedeutung pathogenetsicher Faktoren in den
Konzepten Volhards und Oppenheimer / Fishbergs

	hypertensive Encephalopathie (Opp./Fishb.)	akute eklamptische falsche Urämie (Volhard)	Pseudourämische Symptome (Volhard)
1. cerebrale Anämie	+	+	+
2. cerebrales Ödem	-	+	-
3. cerebrale Vaso- konstriktion	+	-	+
4. mechanische Einflüsse	-	+	+
		(i.S. der Ödemlokali- sation und der Ein- klemmung des Hirns in der Schädelhöhle)	(i.S. lokaler Gefäß- erkrankungen)
5. arterielle Hypertonie	+	+	+
6. paroxysmale Extrastei- gerung des Blutdrucks	+	+	?
	(jedoch nicht immer nachweis- bar)		
7. chronische Grunderkrankung Arteriosklerose	-	-	+

+: für die Erklärung der Pathogenese notwendig

-: für die Erklärung der Pathogenese nicht notwendig

?: nicht beurteilbar nach Ansicht der Autoren

Während das Konzept der hypertensiven Encephalopathie in seiner klassischen Form auf die Reversibilität der Erkrankung und die Funktionalität der Pathogenese abstellt, ohne dabei mögliche irreversible morphologische Veränderungen ganz in Abrede zu stellen (Volhard), zielen andere Konzepte vaskulärer Encephalopathien auf irreversible Erkrankungsformen mit morphologisch nachweisbaren Läsionen, ohne dabei im einzelnen die Möglichkeit der Remissionen von Symptomen abzustreiten.

- 9 -

Gleichwohl findet sich im neueren Schrifttum die Hypothese, daß zwischen bestimmten Formen vaskulärer Encephalopathien des letzteren Typs und denen des ersten Typs ein innerer Zusammenhang besteht. So schreibt Gänshirt, daß aus der akuten hypertensiven Encephalopathie ein dementielles Syndrom auf dem Boden multipler zerebraler Infarkte entstehen könne (1) und diskutiert die Binswanger Encephalopathie als Sonderform der hypertensiven Encephalopathie (2).

- (1) Gänshirt, H.
Zerebrale Zirkulationsstörungen
in: Hopf, H. Ch. / Poeck, K. / Schliack, H.
Neurologie in Praxis und Klinik, Bd. I
Stuttgart 1983, S. 2.47
- (2) Ebenda, S. 2.48

B. Zur Nosologie der hypertensiven Encephalopathie im Rahmen vaskulärer Encephalopathien

I. Zur Terminologie und Nosologie des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie

Der Begriff hypertensive Encephalopathie wird im neueren Schrifttum in unterschiedlichen Bedeutungen verwendet. Diese Bedeutungsvielfalt ist einerseits Ausdruck rein terminologischer Uneinigkeit; unter diesem Gesichtspunkt hängt daher die Bedeutung lediglich von der Nominaldefinition ab, mit der der Begriff bestimmt wird (1).

Andererseits ergeben sich Bedeutungsverschiebungen, die mit der Realdefinition (2) des Begriffs hypertensive Encephalopathie zusammenhängen und die nosologische Einordnung der Krankheitsentität "hypertensive Encephalopathie" berühren.

Zunächst sollen jedoch lediglich die terminologischen Divergenzen erörtert werden. In einem weiten Verständnis des Begriffs "hypertensive Encephalopathie lassen sich alle encephalopathischen Erscheinungen im Gefolge des Hockdrucksdarunter subsumieren. In diesem Sinne wird der Begriff von Schrader und Stochdorph verwendet (3). Nur mit diesem Begriffsverständnis läßt sich die hypertensive Encephalopathie an die dritte Stelle der Mortalitätsstatistik der Todesursachen rücken (4).

(1) Bochenski, J. M.
Die zeitgenössischen Denkmethode
München 1973 , S. 90 f.

(2) Stegmüller, W.
Hauptströmungen der Gegenwartsphilosophie
Stuttgart 1965, S. 368-380

(3) Schrader, A. / Schochdorph, O.
Zur Neurologie und Neuropathologie des Hochdruckleidens
in: München, Med. Wschr., 116, 1974, S. 607-612

(4) -Ebenda, S. 607
-Heyden, S.
Epidemiologie zerebraler Gefäßverschlüsse
in: Handbuch der Sozialmedizin, Bd.2
Stuttgart 1977

Über diesen unspezifischen Sprachgebrauch des Begriffs bemerken Alpers / Mancall: "The term hypertensive encephalopathy is obviously without precise meaning as such, being applicable to a wide variety of brain diseases, such as intra cerebral hemorrhage or thrombosis, which occur on a background of hypertension" (1).

Diese Funktion des Begriffs als Oberbegriff, die dazu führt, alle cerebralen Ereignisse bei hypertensiven Patienten darunter zu subsumieren, wurde bereits früher kritisiert. So schrieben Clarke und Murphy: "Unfortunately the term is often used nowadays to include any cerebral event occurring in a hypertensive patient" (2).

Ein enges Begriffsverständnis, das in der Konsequenz die hypertensive Encephalopathie offenbar zu einer äußerst seltenen Erkrankung macht, legen dagegen Ziegler et al. zugrunde (3): Sie beziehen den Begriff hypertensive Encephalopathie positiv auf die spezifischen Pathomechanismen eines arteriellen Gefäßspasmus und eines cerebralen Ödems (4); der Begriff schließt negativ Hämorrhagien, Infarzierungen, vaskuläre Insuffizienz, Urämie oder Elektrolytgleichgewichtsstörungen aus.

- (1) Alpers, B. J. / Mancall, E. L.
Clinical Neurology
Philadelphia, 1971, S. 252
- (2) Clarke, E. / Murphy, E. A.
Neurological Manifestations of Malignant Hypertension
In: British Medical Journal, 1956, S. 1324
- (3) Ziegler, D. K. et al.
Hypertensive Encephalopathy
in: Arch. Neurol., 12, 1965, S. 472-478
- (4) Ebenda, S. 472

Über die nosologische Einordnung des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie herrscht ebenfalls wenig Einigkeit. So handelt Mummenthaler unter dem Oberbegriff "hypertensive Encephalopathie" nicht nur das oben dargestellte klassische Krankheitsbild der hypertensiven Encephalopathie ab, sondern auch die arteriosklerotische Demenz und die subkortikale Encephalopathie Binswanger (1). Als Sonderform der hypertensiven Encephalopathie wird die Binswanger Encephalopathie auch von Gänshirt eingeordnet (2), der sich dabei auf Feigin und Popoff (3) berufen kann.

Den gemeinsamen Nenner beider Erkrankungen sieht der Neuropathologe Feigin in einer bei hypertensiven Patienten generell erhöhten Anfälligkeit des Hirns, auf Schädigungen mit Ödemen zu reagieren (4). Feigin bezieht diese Aussage nicht nur auf Fälle von hypertensiver Encephalopathie, sondern auch auf Fälle von maligner und leichter Hypertonie. Für hypertensive Patienten sei es ebenfalls charakteristisch, daß Gefäßläsionen die tiefe weiße Substanz des Hirns affizieren. Die Ödeme, die sich um solche vaskulären Läsionen ausbilden, führen zu histologischen Stigmata, die sich bei der großen Mehrzahl hypertensiver Individuen nachweisen lassen. Insbesondere regressive Veränderungen der Astrozyten der tiefen weißen Substanz und eine teilweise Entmarkung sind nachweisbar, ohne daß sie immer auf dem Boden fokaler Gefäßläsionen entstanden sind. In einer Studie konnten Adachi et al. gleichwohl einen Myelinverlust in den Fällen von

- (1) Mummenthaler, M.
Neurologie
Stuttgart 1982, S. 167
- (2) Gänshirt
Zerebrale Zirkulationsstörungen
in: Hopf, H. Ch. et al.
Neurologie in Praxis und Klinik, Bd. 1, Stuttgart 1983,
S. 2.48
- (3) Feigin, I. / Popoff, N.
Neuropathological changes late in cerebral edema; the relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy
in: J. Neuropath. Exp. Neurol., 22, 1963, S. 500-511
- (4) siehe nächste Seite

Hypertonie nicht nachweisen, wo nur ein mäßiggradig ausgeprägtes Ödem vorhanden war (1). Entmarkungen als Folge von stark ausgeprägten Ödemen wurden von Feigin und Popoff dokumentiert (2) .

Als Reaktion auf ödeminduzierte Gewebsläsionen können, der vor allem von Feigin vertretenen Konzeption zufolge, Arteriolenveränderungen in Form von Wandverdickungen und Hyalinisierungen in manchen Fällen auftreten (3). Die Binswanger Encephalopathie ist in der Sicht dieser Theorie eine Folge eines starken, diffusen Ödems bei hypertensiven Individuen, nicht aber eine primär vaskuläre Erkrankung (4). Die histologischen Stigmata der Binswanger Encephalopathie sind im Vergleich zu denen, die als Ödemfolge bei der Mehrzahl hypertensiver Individuen auftreten, durch ihre diffuse Verteilung und ihre besonders starke Ausprägung gekennzeichnet (5).

(4) siehe vorige Seite

Feigin, I.
Diskussionsbeitrag zu:
Rosenblum, W. J.
Cerebral Vascular Reactivity and Cerebral Edema in
Hypertensive Mice
In: J. Neuropath. Exp. Neurol, 26, 1967, S. 166

(1) Adachi, M. et al.
Hypertensive Disease and cerebral oedema
in: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 29, 1966, S. 452

(2) Feigin, I. / Popoff, N.
Neuropathological Observations on Cerebral Ödema
in: Arch. Neurol., 6, 1962, S. 151-160

(3) Feigin, I. / Popoff, N.
a.a.O., 1963

(4) Feigin, I. / Budzilovich
The general pathology of cerebrorascular disease
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology, Vol. 11
Amsterdam 1972, S. 135 u. S. 157

(5) Feigin, I.
a.a.O., 1967, S. 166

Gleichwohl wurde auch in der Arbeitsgruppe um Feigin darauf hingewiesen, daß der Zusammenhang von nachweisbaren Ödemen und neurologischer Symptomatik unklar sei (1).

In einem Bericht über Autopsien bei Fällen, die klinisch als hypertensive Encephalopathie diagnostiziert worden sind, stellt Clasen fest, daß in keinem Falle das häufig als Ursache unterstellte diffuse cerebrale Ödem nachweisbar war. Statt dessen imponierten kleine Infarzierungen unterschiedlichen Alters, über deren Lokalisation er freilich nichts mitteilt (2).

Als Folge der hypertensiven Encephalopathie wird die Binswanger Encephalopathie auch von Caplan und Schoene diskutiert (3). Bemerkenswert ist ihre klinische Beobachtung, daß bei den Patienten mit Binswanger Encephalopathie die subakuten neurologischen Ausfälle in Perioden zusätzlich erhöhten Blutdrucks auftraten. Gleichwohl stellten sie bei den Fällen, die sie pathologisch untersuchten, fest, daß die Lokalisation der diffusen Läsionen in der weißen Substanz eindeutig an den Verlauf pathologisch verdickter Gefäße gebunden war. Durch diese Beobachtung fanden sie die pathogenetische Theorie einer primären Gefäßerkrankung bei Binswanger Encephalopathie bestätigt. Die Markschädigungen mit Gewebsverlust und Gliosis beruhen in ihrem Erklärungskonzept auf diffuser Ischämie oder lokaler Transsudation als Folge einer Störung der Blut-Hirnschranke, die auf eine subakute Form der hypertensiven Encephalopathie zurückgeht.

(1) Feigin, I. / Popoff, N.
a.a.o., 1963

(2) Clasen, R.
Diskussionsbeitrag zu: Rosenblum, W. J.
a.a.o., S. 166

(3) Caplan, L. R. / Schoene, W. C.
Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease)
in: Neurology, 18, 1978, S. 1214

Von anderer Seite wird wiederum die Binswanger Encephalopathie nicht als Sonderform der hypertensiven Encephalopathie, sondern als Sonderform der vaskulären Multi-Infarkt Demenz ausgegeben (1). So ordnet Bousser die Binswanger Encephalopathie als eine von fünf Typen der Multi-Infarkt Demenz ein, die er je nach Lokalisation, Anzahl und Größe der Infarkte einteilt. De Reuck et al. dagegen sehen zwischen Binswanger Encephalopathie und Multi-Infarkt Demenz keine Differenzen. (2)

Jellinger und Neumayer verstehen die Binswanger Encephalopathie als Sonderform der hypertensiven Arteriosklerose (3). Im Anschluß an eine kritische Erörterung der in der Literatur beschriebenen Fälle von Binswanger Encephalopathie kommt Olszewski zu dem Ergebnis, den Begriff der subcorticalen arteriosklerotischen Encephalopathie Binswanger nur dann zu verwenden, wenn die Markläsionen ursächlich auf die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen zurückzuführen sind (4). Der Vergleich dieser Konzeption mit der Theorie Feigins verdeutlicht, wie Annahmen über das zugrunde liegende ätiologische Prinzip auch die Extension des Prädikators "Binswanger Encephalopathie" steuern (5).

- (2) De Reuck, E. W. et al.
Pathogenesis of Binswanger's chronic progressive subcortical encephalopathy
in: Neurology, 30, 1980, S. 920-928
- (1) Bousser, M. G.
Les conceptions actuelles des démences arteriopathiques
in: Encephale, 3, 1977, S. 357-372
- (3) Jellinger, K. / Neumayer, E.
Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger
in: Arch. Psychiat. Nervenkr. 205, 1964, S. 550
- (4) Olszewski, J.
Subcortical arteriosclerotic Encephalopathy
in: World Neurology.
- (5) Kamlah, W. / Lorenzen, P.
Logische Propädeutik
Mannheim 1967, S. 92 f.

Ein systematischer Einordnungsversuch stammt von Cuneo und Corran (1). Sie unterscheiden im Formkreis jener cerebrovaskulären Syndrome, die mit Hypertonie verbunden sind, zwei Kategorien: Jene, bei denen Hypertonie lediglich eine unter mehreren möglichen Ursachen ist, und jene, die nur im Zusammenhang mit Hypertonie auftreten. Syndrome der zweiten Kategorie haben eine Gemeinsamkeit darin, daß sich der pathologische Prozeß an den kleinen, tiefen Arterien des Gehirns abspielt. Cuneo und Caronna ordnen dieser Lokalisation des pathologischen Prozesses bei obligatem Hochdruck drei klinische Syndrome zu: Die hypertensive Enzephalopathie, den lakunären Infarkt und die hypertensive intracerebrale Blutung. Die neurologischen Komplikationen dieser hochdruckabhängigen Syndrome beruhen mit Ausnahme der hypertensiven Enzephalopathie auf Insulten thrombotischen, embolischen oder hamorrhagischen Ursprungs.

Freilich wird die Binswanger Enzephalopathie in diesem Ansatz, die neurologischen Komplikationen der Hypertonie ätiologisch-pathogenetisch zu systematisieren, erst gar nicht berücksichtigt.

In einer kritischen Erörterung des Konzepts der hypertensiven Enzephalopathie diskutieren Ziegler et al. die Hypothese, die im Anschluß an Cushings Experimente

- (1) Cuneo, R. A. / Caronna, J. J.
The Neurologic Complications of Hypertension
in: Medical Clinics of North America
61, 1977, S. 565-579

bereits von Volhard und Oppenheimer / Fishberg als Erklärungskonzept der klinischen Erscheinungen der hypertensiven Encephalopathie erwogen und abgelehnt wurde, daß nämlich eine medulläre Anämie einen Blutdruckanstieg erzeugt (1). Die Autoren formulieren ihre Hypothese folgendermaßen: "It may be, although it has never been demonstrated, that in some, an initial attack of vascular insufficiency of the medulla may induce a hypertension of such degree and severity that elevated CSF pressures and seizures result" (2).

Wenn diese Hypothese Gültigkeit hätte, dann ist freilich die hypertensive Encephalopathie ebensowenig eine primäre Hochdruckerkrankung wie die Binswanger Encephalopathie in der Theorie Feigins eine Folge vaskulärer Läsionen ist. Die nosologische Einordnung beider Erkrankungen hängt also in starkem Maße von dem ätiologisch-pathogenetischen Erklärungsmodell ab, das ihnen zugrunde gelegt wird. Wie Ziegler et al. betonen, sind die therapeutischen Alternativen im Falle der hypertensiven Encephalopathie ebenso gravierend. Unverzögliche Blutdrucksenkung ist erforderlich, wenn Hochdruck der primäre Faktor ist; wenn freilich eine Hirnstammischämie der primär auslösende Faktor ist, dann gilt: "reduction of blood pressure must be undertaken with extreme caution" (3).

(1) Ziegler, D. K.
Hypertensive Encephalopathy
in: Arch. Neurol., 12, 1965, S. 477

(2) Ebenda

(3) Ebenda

II. Die Binswanger Encephalopathie

1. Das Konzept der Encephalitis subcorticalis chronica progressiva bei Binswanger und seine Fortschreibung bei Alzheimer, Behr und Nissl

In einem Artikel, der die Differentialdiagnose der progressiven Paralyse zum Inhalt hatte, beschrieb Otto Binswanger im Jahre 1894 als erster ein Krankheitsbild, für das er den Namen Encephalitis subcorticalis chronica progressiva prägte (1). Dieses Krankheitsbild, dessen klinische Merkmale zwar denen der progressiven Paralyse ähnelten, das er aber gleichwohl von dieser und von der arteriosklerotischen Hirndegeneration unterschied, wurde von Binswanger selbst als sehr selten eingestuft - nach seinen eigenen Beobachtungen waren es nur acht Fälle in elf Jahren. In pathologisch-anatomischer Hinsicht beschrieb Binswanger "ausgesprochene Atrophien des Marklagers" (2) der Hemisphären mit besonderer Ausprägung im Bereich des Hinterhaupt- und Schläfenlappens, während die Rinde makroskopisch unauffällig war. Die Ventrikel zeigten eine starke Erweiterung. Den subcorticalen Faserschwund führte Binswanger auf eine "starke Atherometose der Hirnarterien" (3) und die dadurch bedingten Ernährungsstörungen zurück. Hochdruck als ätiologisch-pathogenetisch wirksamer Faktor spielt in Binswangers Konzept noch keine Rolle. Binswangers morphologische Beschreibung beschränkte sich auf die Darstellung makroskopischer Verhältnisse. Die fehlende Darstellung mikroskopischer Verhältnisse wurde von späteren Autoren ebenso kritisiert wie die Tatsache, daß Binswangers Krankheitsbeschreibung sich nur auf einen Fall beschränke (Olszewski).

(1) Binswanger, O.

Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse
in: Berliner Klinische Wochenschrift, 31, 1894
insbes. S. 1137 f.

(2) Ebenda, S. 1137

(3) Ebenda, S. 1137

Die klinischen Erscheinungen der Encephalitis subcorticalis chronica progressiva bestanden in der Binswanger'schen Darstellung in einem langsam fortschreitenden geistigen Verfall mit Verlust intellektueller Leistungen und stabilen umschriebenen neurologischen Ausfällen wie aphasischen Störungen, Hemiparesen mit Verlust sensibler Empfindungsqualitäten, Hemiambyopien bzw. Hemianopsien. Im Verlauf der Erkrankung traten apoplektiforme Anfälle mit Schwindel, Bewußtlosigkeit, Hemiparesen und epileptische Anfälle auf. Das psychische Bild war geprägt durch Erregungszustände mit motorischer Agitation und Orientierungsstörungen.

Der Verlauf der Encephalitis subcorticalis chronica progressiva war durch einen späten Beginn (Anfang der 50er Jahre) und eine protrahierte Krankheitsdauer (10 Jahre und länger) gekennzeichnet. Im Verlauf der Erkrankung tritt oft ein jahrelanger Stillstand ein (1).

In terminologischer Hinsicht stellt das Konzept der Encephalitis entgegen dem konventionellen Gebrauch nicht auf einen Entzündungsprozeß des Hirns ab. Binswanger bemerkt ausdrücklich, daß er den Begriff nur im Sinne der Hirnerkrankung verstanden wissen will.

Binswanger selbst hat über dieses von ihm zuerst beschriebene und später nach ihm benannte Krankheitsbild keine weiteren Abhandlungen veröffentlicht, so daß Olszewski anläßlich dieses Tatbestands in einer kritischen Darstellung der Literatur die Frage aufwarf, ob das von Binswanger vorgelegte Material zur Begründung einer eigenen Krankheitseinheit ausreicht (2).

(1) Ebenda, S. 1184

(2) Olszewski, J.

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy
in: World Neurology, 3, 1962, S. 361

Alzheimer, der in zwei Übersichtsarbeiten aus den Jahren 1898 und 1902 auch die Encephalitis subcorticalis chronica progressiva behandelte (1) berichtete zwar nicht über eigene Fälle und fügte auch der klinischen Beschreibung Binswangers nichts wesentlich Neues hinzu. Er betonte besonders die "Ausfälle in der Sprache" und "die auffällige Erschwerung der Gedankenverbindung" als erste und auffälligste Symptome (2). Alzheimer betrachtete die Erkrankung als eine ungewöhnliche Form der arteriosklerotischen Hirnatrophie (3), bei der vor allem die tiefen Markgefäße betroffen sind. Die selektiven Läsionen des tiefen Hemisphärenmarklagers mit Aussparung der Rinde veranlassten Alzheimer gar, eine Systemerkrankung ins Auge zu fassen (4).

Alzheimer ergänzte die Binswanger'sche Darstellung aber durch eine histologische Beschreibung, die er im Gegensatz zur klinischen Symptomatik für äußerst charakteristisch hielt. Im Mark ließen sich multiple degenerative Herde mit starker Vermehrung der Glia beobachten. Bei gut erhaltener Rinde zeigte sich, daß das Mark gelichtet war und teilweise auch ganz fehlte. Herde fanden sich auch "in der inneren Kapsel, im Linsenkern, Thalamus und besonders regelmäßig in der Brücke im Gebiet der Pyramidenbahn" (5).

Wie Binswanger so stellte auch Alzheimer eine enorme Erweiterung der Ventrikel fest, freilich erst nach langer Krankheitsdauer.

(1) Alzheimer, A.

- Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefäßerkrankung basierenden Gehirnkrankheiten
in: Monatsschr. f. Psychiat. u. Neurol., 3, 1898, S.101-115
- Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage
in: Allg. Ztschr. f. Psychiat., 59, 1902, S.695-711

(2) Ebenda, 1902, S.703

(3) Ebenda, 1902, S.696

(4) "So könnte man beinahe von einer Systemerkrankung sprechen"
Ebenda, 1902, S.)o3

(5) Ebenda, S.704

Diesen Beschreibungen Binswangers und Alzheimers fügte Behr 1905 eine Krankengeschichte hinzu (1), die von ihm selber als Fall einer Encephalitis subcorticalis chronica progressiva eingeordnet wurde, die sich aber nicht nur durch ein frühes Erkrankungsalter (37 Jahre) des Patienten, sondern auch durch pathologisch-anatomische Eigenheiten von den klassischen Darstellungen unterschied: So war der Untergang der Marksubstanz auf eine Seite beschränkt und es bestand, worauf Olszewski verweist, offenbar auch keine eindeutige Beziehung zwischen arteriosklerotischen Veränderungen und demyelinisierten Herden. Olszewski knüpfte daran den Verdacht, daß in Wahrheit ein untypischer Fall einer Leukodystrophie vorgelegen habe (2). Mit der Beschreibung Behrs sieht Olszewski eine Tradition in der Fallbeschreibung der Encephalitis subcorticalis chronica progressiva entstehen, die unter diesem Begriff auch Demyelinisierungen der weißen Substanz subsumierte, die nicht auf eine organische Gefässerkrankung der weißen Substanz rückführbar waren (3). Jellinger / Neumayer dagegen deuteten den morphologischen Befund "als Hochdruckencephalopathie bei nephrogener Hypertonie" (4). Behr stellte eine Verdickung der Media der größeren Gefäße fest, die freilich nicht auf die Markgefäße allein beschränkt war. Hier war jedoch eine Lumenverengung mit Thrombosierungen und hyalinen Degenerationen besonders häufig vorfindbar (5). Behr sah diese Gefäßveränderungen als Folge einer syphilitischen Infektion an.

(1) Behr, H.

Ein Beitrag zur Frage der Encephalitis subcorticalis chronica
in: Mschr. Psychiat. Neurol., 19, 1905, S. 498-509

(2) Olszewski, J.

a.a.o., S. 363

(3) Olszewski, J.

a.a.o., S. 368

(4) Jellinger, K. / Neumayer, E.

Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie Binswanger
in: Archiv f. Psychiat. u. Zschr. f. d. ges. Neurol., 205,
1964, S. 524

(5) Behr, H.

a.a.o., S. 506

Nissl beschrieb im Jahre 1919 detaillierter als Binswanger und Alzheimer die Gefäßveränderungen der "Encephalitis subcorticalis" (1). Er schloß sich zugleich der Meinung an, daß es sich um eine vom Gefäßsystem ausgehende Erkrankung des subcorticalen Marks handelt (2).

Die Gefäße der Erkrankungsbezirke zeigten zum einen eine extreme Wandverdickung, zum anderen solch weitgehende Strukturveränderungen, daß die Unterscheidung von Arteriolen, Venen und Kapillaren nicht möglich war. Betroffen waren freilich nicht alle Gefäße in den erkrankten Bezirken. Ebenso zeigten sich auch starke Gefäßveränderungen an Stellen, wo das Markgewebe selbst nicht verändert war.

Herdförmige Veränderungen des Marks fanden sich in allen Lappen. Der größte Herd zeigte eine Länge von 12 mm und eine Breite von 2 mm. Nissl unterschied zwei Typen von Herden. Während der eine Typ durch scharf gezogene Grenzen charakterisiert war und die Markscheiden und Achsenzyylinder ganz geschwungen waren, waren die Herde des zweiten Typs nur unscharf begrenzt und die Markscheiden und Achsenzyylinder waren nur gelichtet. Lichtungs- und Ausfallherde waren durch eine starke gliöse Reaktion gekennzeichnet.

Im Unterschied zur Binswanger / Alzheimer'schen Darstellung erwähnte Nissl weder eine Ventrikelerweiterung noch eine differentielle Beteiligung der Lappen. Weder die Behr'sche noch die Nissl'sche Beschreibung der klinischen Erscheinungen erbrachte neue Aspekte. Die pathologische Eingrenzung des Krankheitsbildes stand ganz im Vordergrund des Interesses.

(1) Nissl, F.

Zur Kasuistik der arteriosklerotischen Demenz. Ein Fall von sog. "Encephalitis subcorticalis"
in: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 19, 1920,
S. 438-443

(2) Nissl, F.

a.a.O., S. 442

Bis 1920 wurden noch Arbeiten von Ladame (1) und Dickmann (2) veröffentlicht. Ladame klassifizierte die arteriosklerotischen Demenzen zum einen nach großen und kleinen Herden; die letzteren untergliederte er weiter nach ihrer Lokalisation in corticale, subcorticale und Mischformen. Dickmann legte eine Fallbeschreibung vor, die von Olszewski freilich eher als Leukodystrophie gedeutet wurde.

Für den angelsächsischen Sprachraum konstatierte Davison lediglich eine dokumentierte Fallbeschreibung bis 1941 (3), die von Farnell / Globus stammte (4). Farnell / Globus betonten, daß die Erkrankung "presents no clearly distinguishable clinical diagnostic features". Der Fall, den sie demonstrierten, war im Gegensatz zu den bis dahin bekannten Darstellungen durch ein untypisch frühes Erkrankungsalter von 40 Jahren, einen rasch progredienten Verlauf von einem Jahr und eine muskuläre Starre gekennzeichnet, ähnlich der Enthirnungsstarre.

Davison warf im Hinblick auf das bis dahin akzeptierte pathogenetische Erklärungsmuster der Arteriosklerose der tiefen Markgefäße die Frage nach einer möglichen Beteiligung eines Vasospasmus auf, durch die das früh auftretende Syndrom der Bulbärparalyse mit Beteiligung der Kerne der fünften und

(1) Ladame, Ch.

Encephalite sous-corticale chronique
in: L'Encéphale, 7, 1913, S. 13-39

(2) Dickmann, H.

Über Encephalitis subcorticalis chronica progressiva
in: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 49, 1919
S. 1-13

(3) Davison, Ch.

Progressive subcortical encephalopathy
in: J. Neuropath. Exp. Neurol., 1, 1942, S. 42

(4) Farnell, F.J. / Globus, J.H.

Chronic Progressive Vascular Subcortical Encephalopathy
in: Arch. Neurol. Psychiat., 27, 1932, S. 593-604

siebten Hirnnerven erklärbar sei. Die frühen Symptome der Bulbärparalyse, die bei dem von ihm beschriebenen Fall als erstes in Erscheinung traten, lassen den klinischen Verlauf als untypisch erscheinen. In der Tat zeigte auch der pathologische Befund im Hirnstamm keinerlei demyelinisierte Herde und keine arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße. Inwiefern freilich nicht Läsionen der corticobulbären Bahnen als Folge der Entmarkung für die bulbären Symptome anzuschuldigen sind, läßt sich Davisons Darstellung nicht entnehmen. Gleichwohl brachte Davison durch die Vasospasmus-Hypothese und den erstmals erwähnten Hypertonus bei progressiver subcorticaler Encephalopathie neue Gesichtspunkte in die Diskussion, in denen sich in pathogenetischer Hinsicht eine Nähe zum Konzept der hypertensiven Encephalopathie ausdrückt.

Auch Davison konstatierte, daß die Erkrankung klinisch nicht "from other forms of cerebral arteriosclerosis or other diffuse disease of the brain" (1) zu unterscheiden sei.

Jellinger / Neumayer (2) konnten 1964 in einem umfassenden Überblick über die Literatur 35 verifizierte Beobachtungen der Binswanger'schen Encephalopathie notieren, heben in ihrer Darstellung dieser Literatur aber vor allem die pathologischen Beschreibungen heraus.

(1) Davison, Chr.
a.a.O., S. 42

(2) Jellinger, K. / Neumayer, F.
Progressive subcorticale vasculäre Encephalopathie
Binswanger
in: Arch. Psychiat. Nervenkr., 205, 1964, S.523-554

Der etwas früher erschienene Artikel Olszewskis (1) war ebenfalls an pathologischen-anatomischen Eigenheiten und an der Frage der darauf begründeten nosologischen Einordnung orientiert. Olszewski führte den Begriff "subcorticale arteriosklerotischen Encephalopathie" ein, der sich fortan durchsetzte. Die vaskuläre Ätiologie der Binswanger Encephalopathie ist für Olszewski zweifelsfrei, so daß er sich auch nur als Sonderform der cerebralen Arteriosklerose ansieht (2).

(1) Olszewski, J.
a.a.o.

(2) Olszewski, J.
a.a.o., S. 368

2. Das klinische Erscheinungsbild - Darstellung und Vergleich neuerer Studien

Als Hauptproblem der Binswanger Encephalopathie galt jahrzehntelang die Schwierigkeit der klinischen Diagnose. Aus der Kasuistik von sechs pathologisch verifizierten Fällen leiteten Jellinger / Neumayer klinische Kriterien ab, die in allen Fällen erfüllt waren.

Sie gaben folgende klinische Merkmale der Binswanger Encephalopathie an (1):

1. Krankheitsbeginn in der zweiten Hälfte des 5. Dezenniums mit **p**rogressivem Verlauf über Jahre.
2. Psychische Veränderungen, Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, progredierte Demenz mit Orientierungsstörungen.
3. Dysarthrie im Zusammenhang mit einer Pseudobulbärparalyse.
4. Apoplektiform auftretende neurologische Ausfälle ohne aphasische Störungen.
5. Im Endzustand schwere organische Demenz und Pseudobulbärparalyse.
6. Arterielle Hypertonie.
7. Ein negativer serologischer Befund.

(1) Jellinger, K. / Neumayer, E.
a.a.o., S. 549/550

Auf der Basis zweier ebenfalls neuropathologisch verifizierter Fälle hat Biemond den Versuch unternommen, die klinische Diagnostik mit Hilfe eines Leitschemas zu erleichtern (1):

1. Alter bei Beginn der Erkrankung zwischen 50 und 65 Jahren
2. Chronisch-progredienter Verlauf zwischen zwei und zehn Jahren mit temporären Verschlechterungen und Remissionen, wovon insbesondere Stimmungs- und Bewußtseinszustand betroffen sind.
3. Transitorische cerebro-vaskuläre Attacken, die bei der Mehrzahl der Fälle eine Demenz ankündigen.
4. Diffuse EEG-Unregelmäßigkeiten und fokale Zeichen, wobei die Lokalisation fokaler Veränderungen in einem Zeitraum von Wochen wechselt.
5. Radioisotopen-Diagnostik.
6. Zeitweilige Verbesserung durch vasodilatorische Substanzen.

Biemond unterscheidet zwei klinische Verlaufsformen, auf die diese sechs diagnostischen Kriterien gleichermaßen zutreffen sollen:

- a. Eine Verlaufsform mit initial häufig auftretenden transitorischen neurologischen Ausfallserscheinungen, an die sich in einem zweiten Stadium eine langsam progrediente Demenz anschließt.
- b. Eine primär durch psychische Auffälligkeiten gekennzeichnete Verlaufsform ohne ein gehäuftes Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse. Hier lassen sich nur wenige bzw. gar keine neurologischen Herdzeichen nachweisen.

(1) Biemond, A.

On Binswanger's Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy and the Possibility of its Clinical Recognition
in: Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia, 73, 1970, S.416

Von der Erfahrung ausgehend, daß die Diagnose der subcorticalen arteriosklerotischen Encephalopathie Binswanger in der Regel post mortem gestellt wird, haben sich Caplan / Schoene ebenfalls bemüht, das klinische Bild der Erkrankung näher zu bestimmen. Sie stützen sich dabei auf sechs pathologisch bestätigte Fälle, deren gemeinsame klinisch-anamnestische Merkmale ein diagnostisches Suchmuster an die Hand geben sollen. Folgende Merkmale, die die Autoren anführen (1), sollen die Diagnose ermöglichen:

1. Ein vor der Erkrankung bestehender Hypertonus und andere Risikofaktoren für Gefäßkrankheiten.
2. Akute apoplektiforme Insulte.
3. Subakute Akkumulation fokaler neurologischer Ausfälle.
4. Stabile Phasen oder Remissionen.
5. Dauer der Erkrankung zwischen drei und zehn Jahren.
6. Demenz und psychomentale Auffälligkeiten.
7. Beteiligung des motorischen Systems mit asymmetrischen Paresen, Pyramidenbahnzeichen und Pseudobulbärparalyse.
8. Hydrocephalus.

In der subakuten Akkumulation fokaler neurologischer Ausfälle sehen Caplan / Schoene ein differential diagnostisch entscheidendes Kriterium für die Abgrenzung der Binswanger Encephalopathie von einem durch multiple fokale Infarkte mit diffusem Verlust der weißen Substanz charakterisierten Status lacunaris, für den ein progredierter Verlauf über Wochen und Monate ungewöhnlich ist. Vom Normal Pressure Hydrocephalus unterscheidet sich die Binswanger Encephalopathie durch die langen Perioden der Stabilität und den sich insgesamt über Jahre erstreckenden Verlauf, die akuten Insulte und die lateralisierten motorischen

(1) Caplan, L.R. / Schoene, W.C.

Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease)
in: Neurology, 28, 1978, S. 1212

Ausfälle. Differential diagnostische Kriterien zur senilen Demenz sind die Phasen der Stabilität und der Remission sowie die parallele Entwicklung motorischer Ausfälle und psychomentaler Veränderungen.

Zeumer et al. (1) sehen die Kardinalsymptome der Binswanger Encephalopathie in der Trias von Hypertonie, dementieller Entwicklung und zunächst passageren, dann aber stationären neurologischen Ausfällen. Fluktuierender Verlauf sowohl der psychiatrischen als auch der neurologischen Symptome gilt als ebenso charakteristisch wie häufige Hirnstammläsionen.

Gleichwohl stehen neurologische Ausfälle nicht immer im Vordergrund der Symptomatik, wie Burger et al. in einer Einzelfallstudie dokumentiert haben. Statt dessen war das klinische Krankheitsbild gekennzeichnet durch "diffuse cerebral dysfunction including disturbances of emotion and memory, disorders of gait and speech, snout and suck reflexes, incontinence, and finally a state of akinetic mutism with generalized increase in muscle tone" (2).

De Reuck (3) und Biemond (4) berichten ebenfalls über Verlaufsformen der Binswanger Encephalopathie, bei denen sich jedenfalls anamnestisch keine Insulte und akute neurologische Ausfallerscheinungen nachweisen ließen.

- (1) Zeumer, H. et al.
Subcortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 49, 1981, S. 229
- (2) Burger, P.C.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger's Disease). A Vascular Etiology of Dementia
in: Stroke, 7, 1976, S. 629
- (3) De Reuck, E.W. et al.
Pathogenesis of Binswanger's chronic progressive subcortical encephalopathy
in: Neurology, 30, 1980, 290-928
- (4) Biemond, A.
a.a.o.

In einer anderen Studie Zeumers wurden dagegen bei allen Patienten neurologische Ausfälle mit der Tendenz einer langsamen Remission beobachtet (1).

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die klinischen Erscheinungen aufgeführt, wie sie sich in den seit 1970 erschienenen Studien dokumentiert wiederfinden, die sich mit der klinischen Symptomatik der Binswanger Encephalopathie beschäftigen.

Tabelle 3 soll die Verlaufsformen der Binswanger Encephalopathie aufschlüsseln, während die Tabelle 4 die Abhängigkeit der Erkrankung von der Hypertonie und vom Diabetes mellitus als den meist beschriebenen Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen in diesen Studien dokumentiert. Tabelle 5 zeigt die Geschlechterverteilung, die beschriebene Krankheitsdauer und das Erkrankungsalter.

- (1) Zeumer, H. et al.
Predominant White Matter Involvement in Subcortical
Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger Disease)
in: J. of Computed Assisted Tomography
4, 1980, S. 14-19

Tabelle 2

Neurologische Klinik I

	Zahl der Fälle	Demenz	Psychoorganische Wesensveränderungen	Fluchtige transi- torische neurolo- gische Ausfälle	Pseudobulbäre Symptome
Caplan/Schoene (1978)	5	5	5		5
Rosenberg (1979)	1	1	1	1	1
Loizou (1981)	15	13	15		10
Maeda (1976)	2	2	2		2
	Gr. I 7	70%			I 30%
Tomanaga (1982)	45	II 21 III 17	75%		II 25%
Burger (1976)	1	1	1	1	III 80%
De Reuck (1980)	4	1	1	1	1
Biamond (1970)	2	2		1	
Zeumer (1980)	6	3	6	6	2
Zeumer (1981)	38		38		20
Janota (1981)	7	7	7	1	3

Neurologische Klinik II

Krampf- anfälle	Beteiligung d. extrapyrami- dalen Systems	Spastische Zeichen u./o. zentrale Paresen	Harninkon- tinenz	Ataxie	NPH	Path. verif.
Caplan/Schoene	2 ¹ gen. 1 ¹ fak.	5				5
Rosenberg	1	1				1
Loizou		14	4	11		1
Maeda	2	2	2	2		2
Tomanaga	I: 28% II: 10% III: 53%	I: 58% II: 47% III: 70%	I: 28% II: 37% III: 47%		I: 12 II: 5 III: 6	45
Burger		1	1	1	1	
De Reuck		2		1		4
Biemond	1	-				2
Zeumer						1
Zeumer	12	22		9		3
Janota	1	4	2	3		

Tabelle 3

	Verlauf					Zahl d. Fälle	akuter Insult bez. auf Pers. zahl	subakute Akkumulation fokaler Ausfälle über Wochen oder Monate	keine fokalen Ausfälle	Klinisch stabile Perioden oder Remissionen	Zusammenhang von RR-Anstieg mit konsekutiven Subakuten neurol. Ausfällen
Caplan/Schoene	5	5	4			5		4		5	4
Rosenberg	1	1	1			1		1			
Loizou	15	10	14			10					
Maeda	2		2							-	
Tomanago											
Burger	1	1	-			1				1	
De Reuck	4	1				1			1	1	
Biamond	2	1	1			1			1	1	
Zeumer	6	6								+	
Zeumer	38	22				22					
Janota	7										

Tabelle 4

Internistische Grunderkrankung und Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen

	Zahl d. Fälle	RR diast. ≥ 95 mm Hg	molligne Hypertonie (RR diast. ≥ 130 mm Hg)	Diabetes mell.	keine Hypertonie	kein Diabetes u. kein Diabetes	keine Hypertonie u. kein Diabetes
Caplan/Schoene	5	4	1	3	1	2	1
Rosenberg	1	1	-	-	-	1	-
Loizou	15	12	2	-	2 (1 Grenzw.)		
Maeda	2	-	-	-	2		2
Tomanaga	45	Bei fast allen Patienten Hochdruckanamnese		I: 15% II: 6% III: 7%			
Burger	1	1	-	-			
De Reuck	4	3	1		1		
Biemond	2	1	-	1	1	1	-
Zeumer	6	5	-		1		
Zeumer	38	29	-	5	7	21	
Janota	7	7					

Tabelle 5

	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn	Dauer der Erkrankung
Caplan/Schoene	3 m 2 w	44 - 58 Jahre	4 - 10 Jahre
Rosenberg	1 m	63 Jahre	2 Jahre
Loizou	9 m 6 w	26 - 72 Jahre m. (7:32 - 64) 55 - 75 Jahre w.	1 - 23 Jahre m 1 - 4 Jahre w
Maeda	2 m	22 u.25 Jahre	8 - 9 Jahre
Tomanaga			
Burger	1 m	49 Jahre	2 Jahre
De Reuck	3 m 1 w	47 - 84 Jahre	
Biamond	2 w	59 u.60 Jahre	5 u.12 Jahre
Zeumer			
Zeumer (1981)	22 m 16 w		
Jonata	4 m 3 w	48 - 59 Jahre	4 - 16 Jahre

3. Zum Verhältnis von klinischem Erscheinungsbild und pathologisch-anatomischen Substrat

Auch wenn die genannten klinischen Kriterien lediglich Hinweise auf die im pathologisch-anatomischen Substrat zu verifizierende Diagnose der chronisch progressiven subcorticalen Encephalopathie Binswanger erbringen, so ist freilich der Umkehrschluß vom neuropathologischen Befund auf klinische Symptome und Indikatoren noch zweifelhafter. So berichten De Reuck et al. (1) über vier Fälle, bei denen sich zwar neuropathologisch die Diagnose Binswanger Encephalopathie ergab, von denen aber nur einer auch die klinischen Kriterien erfüllte und entsprechende Symptome zeigte. Gleichwohl zeigte auch dieser von den Autoren als klinisch typisch diagnostizierte Fall einen eher untypischen Verlauf, nämlich eine rapide dementielle Entwicklung innerhalb von vier Monaten. Für die anderen drei Fälle wurden keinerlei dementielle Entwicklung berichtet. In einem der nicht-dementiellen Fälle bestand kein Hypertonus. Keinerlei neurologische Ausfälle oder psychiatrische Störungen ließen sich in einem Fall ausmachen, der lediglich durch einen seit 5-Jahren bestehenden arteriellen Hypertonus und eine internistische Grunderkrankung mit Lungenödem und Linksherzinsuffizienz klinisch auffällig war. Zwei andere Fälle präsentierten ebenfalls nur spärliche neurologische und psychiatrische Hinweise, nämlich einen einmalig auftretenden apoplektiformen Insult im einen und in der Vorgeschichte mehrfach aufgetretene TIAS im anderen Fall. Über ein klinisch gleichfalls untypisches Krankheitsbild von pathologisch verifizierter Binswanger Encephalopathie berichtete Burger et al. (2). Die neurologische Untersuchung erbrachte nur tranitorische und geringe fokale Befunde, während Zeichen diffuser cerebraler Dysfunktion ganz im Vordergrund

(1) De Reuck, J. et al.

Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy
in: Neurology, 30, 1980, S. 920-928

(2) Burger, P.C. et al.

Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger's Disease)
in: Stroke, 7, 1976, S. 626-631

standen: Persönlichkeitsveränderung, Gedächtnisminderung, akinetischer Mutismus. Demenz und Hochdruck waren die herausragenden Symptome.

Die bei weitem umfassendste Falldarstellung wurde von Tomanaga et al. (1) vorgelegt. An Hand von 45 neuropathologisch gesicherten Fällen demonstrierten sie retrospektiv die Häufigkeit klinischer Symptome. Nach dem Schweregrad der Läsionen der weißen Substanz, der freilich im einzelnen nicht genauer beschrieben wurde, klassifizierten sie die autopsierten Hirne in drei Gruppen. Die Autoren stellten bei der Gruppe mit den schwersten pathologischen Veränderungen auch klinische Besonderheiten im Vergleich zu den beiden Gruppen mit weniger schweren Läsionen fest. So betrug der Prozentsatz der Fälle mit Pseudobulbärparalyse 70 % bei der Gruppe mit den schwersten pathologischen Veränderungen, bei den beiden anderen Gruppen aber nur 25 bzw. 30 %. Bei 53 % der Fälle aus der schwerste pathologische Läsionen aufweisenden Gruppe wurden extrapyramidale Störungen im Sinne eines Parkinson-Syndroms beobachtet, jedoch lediglich 28 bzw. 10 % bei den zwei anderen Gruppen.

Demenz und Pseudobulbärparalyse sind nach Ansicht von Tomanaga et al. (2) die Hauptsymptome. Gleichwohl dokumentiert ihre Studie als häufigste Symptome neben der Demenz die Hemiplegie und den Mutismus. Die Pseudobulbärparalyse war zwar bei der Gruppe mit den gravierendsten Veränderungen der weißen Substanz das häufigste Symptom (bei nahezu 80 %), aber bei den anderen Gruppen wurde es nur bei ca. 25 % registriert.

(1) Tomanaga, M. et al.

Clinicopathologic Study of Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy (Binswanger Type) in the Elderly
in: J. of the American Geriatrics Society
30, 1982, S. 524-529

(2) Ebenda, S. 529

Dieser auf deskriptiv statistischer Grundlage dokumentierte Zusammenhang des Schweregrads morphologischer Veränderungen mit klinischen Symptomkomplexen erlaubt freilich keine Prognosen für den Einzelfall. Zeumer et al. (1) haben mit Hilfe der Computertomographie eine solche Diskrepanz von Morphologie und klinischer Symptomatik kasuistisch belegt. Im Gegensatz zur Kasuistik, in der De Reuck et al. diese Diskrepanz retrospektiv ebenfalls dargestellt haben, war diese Untersuchung prospektiv angelegt. Sie demonstrierten an Hand einer Krankengeschichte einen zum Zeitpunkt der Untersuchung neurologisch und psychiatrisch unauffälligen Befund mit einer computertomographisch ausgeprägten globalen Marklagerhypodensität (2). Resümierend kann daher gesagt werden, daß nicht nur die klinischen Merkmale als solche keine Diagnose determinieren (3), sondern daß auch aus morphologischen Befunden keine klinische Symptomatik deduziert werden kann.

- (1) Zeumer, H. et al.

Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie.
Klinische, CT-morphologische und elektrophysiologische Befunde
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 49, 1981, S. 223-231

- (2) Ebenda, S. 227

- (3) Binswanger's Encephalopathy, Editorial
in: The Lancet, April 25, 1981, S. 923

4. Computertomographische Kriterien

Neue Perspektiven für eine intra vitam Diagnose der Binswanger Encephalopathie ergeben sich aus dem Einsatz der Computertomographie und der Verbindung klinischer und computertomographischer Kriterien. Eine solche Verbindung wurde 1979 erstmals von Rosenberg et al. (1) in einer Einzelfallstudie publiziert, in der Hochdruck, progredierte Demenz, Spastik und Krampfanfälle im Zusammenhang mit einer computertomographisch nachweisbaren Degeneration der weißen Substanz als diagnostische Leitkriterien dienten.

Valentine et al. (2) wiesen freilich auf die Grenzen der Aussagefähigkeit einer computertomographisch feststellbaren diffusen "white matter low attenuation" hin. Zwar stellten sie in ihrer Untersuchung von 28 Patienten einen Zusammenhang von diffusen "white matter low attenuation" im CT und Hypertonie fest. Sie sahen jedoch das CT-Bild als kompatibel mit hypertensiver Encephalopathie, lakunären Infarkten, Binswanger Encephalopathie und dem état lacunaire et criblé an (3).

Zeumer et al. (4) führten folgende computertomographisch charakteristischen Kriterien für die Binswanger Encephalopathie an:

1. Erweiterte Ventrikel und mäßiggradige kortikale Hirn-atrophie.
2. Symmetrisch abgeschwächte Dichte der weißen Substanz ohne Hinweise auf raumfordernde Läsionen.

(1) Rosenberg, G.A.

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger):
Computerized tomography
in: Neurology, 29, 1979, S. 1102-1106

(2) Valentine, A.R.

White matter abnormality in cerebral atrophy:
Clinicoradiological correlations
in: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43, 1980, S. 139-142

(3) Ebenda, S. 142

(4) Zeumer, H. et al.

Predominant White Matter Involvement in Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger Disease) In: J. of Computer Assisted Tomography, 4, 1980, S. 14-19

3. Mikroinfarkte in den Basalganglien.

In einem späteren Aufsatz (1) unterstrichen Zeumer et al. den für die computertomographische Analyse bedeutsamen Nachweis der demyelinisierenden Markläsion mit globaler oder parieto-occipitaler Verteilung. In einer Studie an 15 Patienten, die klinisch das Bild der Binswanger Encephalopathie boten, kamen Loizou et al. (2) ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die "white matter low attenuation" das computertomographische Leitkriterium für die Diagnose der Binswanger Encephalopathie war und bei allen Patienten nachweisbar war (3).

Weitere Befunde waren:

- subcorticale lakunäre Infarkte, die bei neun Patienten zu sehen waren. Betroffen waren auch die Basalganglien und die Capsula interna.
- Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikel.

Demenz, subakute neurologische Ausfälle und "white matter low attenuation", die ein differential diagnostisches Kriterium zur Multi-Infarkt-Demenz (4) abgibt, waren Kriterien, die von fast allen Fällen erfüllt wurden. Die klinischen Kriterien, die

(1) Zeumer, H. et al.

a.a.o., 1981, S. 227

(2) Loizou, L.A.

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: a clinical and radiological investigation
in: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 44, 1981, S. 294-304

(3) Ebenda, S. 297

(4) Radu, E.W. et al.

Comparison of angiographie and CT findings between patients with multi-infarct dementia and those with dementia due to primary neuronal degeneration
in: Neuroradiology, 16, 1978, S. 113-115

zur Identifizierung der 15 Patienten geführt hatten waren

- langsam progredierte Demenz,
- Erkrankungsalter zwischen 50 und 70 Jahren,
- psychische Veränderungen wie Antriebsarmut und erhebliche Stimmungsveränderungen,
- fokale neurologische Ausfälle, die entweder akut oder subakut auftraten,
- schrittweise Verschlechterung des motorischen Verhaltens (1)
- manifester Hypertonus oder atheromatöse Gefäßerkrankung.

Demyelinisierende Läsionen lassen sich nicht nur computertomographisch nachweisen, sondern oft auch differential diagnostisch auseinanderhalten (2). Rosenberg (3) sieht in fehlenden "contrast enhancement" ein computertomographisch bedeutsames Kriterium in der Differentialdiagnose zur Adrenoleukodystrophie. Nach Zeumer et al. (4) sind die beiden computertomographisch bedeutsamsten Kriterien, die Dichteminderung im Marklager und die relativ geringe Hirnvolumenminderung, durch die spärliche Gliareaktion und zahlreiche flüssigkeitsgefüllte Vakuolen (5) bedingt. Demyelinisierende Läsionen und zystische Defekte der Stammganglien als Hinweis auf einen Status lacunaris bei Binswanger Encephalopathie sind zwar ebenfalls vereinbar mit Hirn-

(1) Loizou, L.A.

a.a.O., 1981, S. 295

(2) Heinz, E.R. et al.

Computed Tomography in White Matter Disease
in: Radiology, 130, 1979, S. 371-378

Lane, B.

Computerized cranial tomography in cerebral diseases of white matter
in: Neurology, 28, 1978, S. 534-544

(3) Rosenberg, G. et al.

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger):
Computerized tomography
in: Neurology, 29, 1979, S. 1104

(4) Zeumer, H. et al.

Subcortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 49, 1981, S. 230

(5) Ebenda, S. 229

arteriosklerose bzw. Multi-Infarkt Demenz; Zeumer et al. sehen jedoch in der Generalisierung der Läsionen bei der Binswanger Encephalopathie einen nicht nur quantitativen Unterschied zur Hirnarteriosklerose bzw. Multi-Infarkt Demenz (1).

Die subakute Akkumulation neurologischer Ausfälle wird auch von Loizou als differentialdiagnostisches Kriterium zum Status lacunaris und zur Multi-Infarkt Demenz angesehen, die sich computertomographisch weiterhin durch das Fehlen einer "white matter low attenuation" ausschließen lasse (2).

In der nachfolgenden Tabelle sind die computertomographischen Befunde zusammengestellt, wie sie in den jüngsten Veröffentlichungen beschrieben worden sind.

(1) Ebenda, S. 230

(2) Loizou, L. A. et al.
Subcortical arteriosclerotic encephalopathy:
A clinical and radiological investigation
in: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.,
44, 1981, S. 300

Tabelle 6

Computertomographische Befunde bei Binswanger Encephalopathie									
Zahl der Fälle	sym. bilateral	global parieto- occipital	nur frontal	white matter			low attenuation		
				frontal	u. parietal	frontal	u. occi- pital	u. occi- pital	frontal u. occi- pital
Rosenberg (1979)	1	+							1
Loizou (1981)	15	15	2	10	1	2		12	9
De Reuck (1980)	1							+	
Zeumer (1980)	6	+						+	+
Zeumer (1981)	38	28	10					+	+

Computertomographische Befunde bei
Binswanger Encephalopathie

	Corticale Infarkte	Subcortical lakunäre Infarkte	"Brain swelling"	Hirn atrophie	Neuropathol. verifiziert
R		+	-	+	1
L	3	9	-		1
D. R.				+	1
Z.	+	5		+	1
Z.		+		+	3

5. Arterielle Hypertonie als pathogenetisch wirksamer Faktor

Seit Davison wurde in der Literatur immer wieder eine Korrelation von Binswanger Encephalopathie mit einer chronischen arteriellen Hypertonie beschrieben. Gleichwohl stellt sich diese Korrelation nicht als konstanter Zusammenhang dar. Im Überblick über die Literatur, den Jellinger / Neumayer 1964 für die bis dahin histologisch gesicherten Fälle von Binswanger Encephalopathie gaben (1), konnte nur in 14 Fällen eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte dokumentiert werden. In Einzelfallstudien wie denen von Maeda (2) und Loizou (3) war neben fehlendem Hypertonus auch ein früher Krankheitsbeginn in der dritten Lebensdekade auffällig und untypisch für die Binswanger Encephalopathie. Einen Überblick über den in den unterschiedlichen Studien beschriebenen Zusammenhang der Binswanger Encephalopathie mit der Hypertonie soll die Tabelle 4 geben.

(1) Jellinger, K. / Neumayer, E.
a.a.O., S. 545

(2) Maeda, S. et al.
Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension
in: Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica
30, 1976, S. 165-177

(3) Loizou, L.A.
Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type) and cortical infarcts in a young normotensive patient
in: J. Neuro. Neurosurg. Psychiat. 45, 1982, S. 409-417

6. Pathogenetische Modellvorstellungen

Ein immer noch ungeklärtes Problem ist die Frage, worauf die lokalisierten Gefäßläsionen im Zusammenhang mit Hochdruck beruhen und wie die Läsionen in der weißen Substanz entstehen (1).

Burger et al. stellen fest: "There has been no explanation why hypertension expresses itself in this unique fashion in a small group of cases" (2). Für die spezifische Affizierung der weißen Substanz gibt es mehrere Erklärungsversuche:

1. Feigin et al. (3) sehen im cerebralen Ödem der weißen Substanz einen pathogenetisch wirksamen Faktor, der vor allem bei hypertensiven Individuen vorfindbar ist, aber nicht auf morphologische Arterienveränderungen rückführbar ist (4). Diese Hypothese sehen sie darin begründet, daß gleiche Läsionen der weißen Substanz in Fällen ohne vorhergehende Gefäßveränderungen wie Traumata beobachtbar seien.
2. Jellinger / Neumayer (5) stellen im Hinblick auf eine vaskuläre Erklärung auf das Konzept der "Grenzonen" ab, das in den Arealen, die zwischen den beiden voneinander

(1) Binswanger's Encephalopathy; Editorial
in: The Lancet, April 25, 1981, S. 923

(2) Burger, P.C.
a.a.o., 1976, S. 630

(3) Feigin, J. et al.
Degeneration of white matter in hypoxia, acidosis and edema
in: J. Neuropath. Exp. Neurol. 32, 1973, S. 125-141

(4) Ebenda, S. 136

(5) Jellinger, K. / Neumayer, E.
a.a.o., S. 546

getrennten Versorgungsgebieten der Basalkerne einerseits und des Hirnmantels andererseits liegen, einen "locus minoris resistentiae" identifiziert und somit die Binswanger Encephalopathie "durch eine besondere Vulnerabilität der Grenzzonen des - aus bisher wenig bekannten Gründen - bevorzugt betroffenen tiefen Abschnittes der peripheren Stromterritoriums (lange Markzweige)" (1) charakterisiert sieht.

3. In einer morphometrischen Vergleichsuntersuchung an Hirnarterien stellte Okeda bei kleinen Arterien der weißen Substanz eine signifikante Mediahypertrophie bei Binswanger'scher Encephalopathie im Vergleich zur Hochdruckencephalopathie fest.

Okeda (2) sieht das Problem der Pathogenese der Binswanger Encephalopathie daher primär als Problem der Mediahypertrophie der kleinen Markarterien. In diesem Zusammenhang diskutiert er zwei Mechanismen, nämlich Hypertonus und Dysfunktionen der Blutstromregulierung:

Okeda stellt fest, daß neben dem Hypertonus auch noch funktionelle Faktoren wie eine "pathologisch gesteigerte Reaktivität der Cerebralarterien auf der Basis der strukturbedingten Spezifität des Großhirngefäßsystems" (3) als pathogenetisch wirksame Kausalfaktoren veranschlagt werden müssen.

Hinweise auf solche Dysfunktionen der Stromregulierung fand Okeda in morphologischen Befunden an Markarterienzweigen, die teilweise einen Muskelzellschwund mit restituierender Fibrose der Muskelschicht, Hyalinose oder fibrinoider Intimadegeneration und Lumenverengung bzw. Mikroaneurysmen, teilweise auch einen Lumenverschluß durch Bindegewebe zeigten. Ein solcher Befund sei, so Okeda, durch "multiple und segmentale Kontraktion mit dazwischengestellter Dilatation" (4), wie er von Byrom an

(1) Ebenda, S. 547

(2) Okeda, R.

Correlative Morphometric studies of Cerebral Arteries in Binswanger's Encephalopathy and Hypertensive Encephalopathy in: Acta Neuropath., 26, 1973, S. 23-43

(3) Ebenda, S. 43

(4) Ebenda, S. 40

Subarachnoidalarterien bei experimentell induziertem Hochdruck demonstriert worden ist, erklärbar (1). Im Vergleich zur Hochdruckencephalopathie - ein Konzept, das Okeda nicht näher definiert - sind die Markarterienläsionen bei der Binswanger Encephalopathie schwerer und häufiger: den Grund sieht Okeda in der pathologisch gesteigerten Reaktivität der Markarterien gegenüber Hochdruck.

Auch Okeda konstatiert die Gleichartigkeit der Markatrophie bei der Binswanger Encephalopathie mit der Entmarkung nach schwerem Marködem (2); als Ursache eines akuten Marködems zieht er darüberhinaus die Hochdruckkrise in Erwägung, die über einen "counter steal"-Effekt bei einer Diskrepanz des Strömungswiderstands von Mark und Rinde zum Marködem führt. Gleichwohl sieht er nicht in der Hochdruckkrise, sondern in der pathologisch gesteigerten Reaktivität der Cerebralarterien gegen Hochdruck den pathogenetischen Schrittmacher der Binswanger Encephalopathie, wobei in Folge des Marködems degenerative Veränderungen in den Markarterienzweigen entstehen, die bei der Binswanger Encephalopathie schwerer seien als bei der Hochdruckencephalopathie.

Die bei mediahypertrophierten Arterien stärker als bei normalen Arterien auftretende Lumenverengung mit konsekutiven Zirkulationsstörungen in Arteriolen und Capillaren können zu schubweiser Entmarkung und Hyalinose bzw. Fibrose der Gefäßwände führen (3).

(1) Byrom, F.B.

The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension
in: Lancet, 1954, S. 201-211

(2) Okeda, R.

a.a.o., S. 41

(3) Okeda, R.

Ebenda, S. 42

Gleichwohl war die Mediahypertrophie nicht in allen Fällen von Binswanger Encephalopathie ausgeprägter als bei Hochdruckencephalopathie. Diese Tatsache veranlaßte Okeda, die Mediahypertrophie nicht als notwendige Bedingung für die Markatrophie bei Binswanger Encephalopathie anzusehen, sondern auch Hochdruckkrisen mit "counter-steal"-Effekt und schubweiser Druckbelastung eine pathogenetische Rolle zuzusprechen (1).

(1) Ebenda, S. 42

Feigin / Popoff (1) hatten bereits 1963 auf der Basis morphologischer Untersuchungen die Hypothese aufgestellt, daß die für die Binswanger Encephalopathie typischen Veränderungen eine späte Wirkung des cerebralen Ödems sind, das seinerseits auf Hochdruckwirkungen beruht (2). Entgegen dem ursprünglichen Konzept Binswangers, das keine Hochdruckgenese unterstellte, sondern "die durch die Arteriosklerose bedingten Ernährungsstörungen" für den "subcorticalen Faserschwund" (3) anschuldigte, deuteten Feigin / Popoff die Gefäßveränderungen als Hochdruckfolge. In ihrer Sicht wird die Binswanger Encephalopathie zu einer Spielart der hypertensiven Encephalopathie.

Feigin / Popoff beobachteten, daß das akute Ödem vorzugsweise die weiße Substanz (4) schädigt. Eine ähnliche Schädigung, wie sie bei Zuständen nach Unfall- oder Operationstrauma und Metastasen auftritt, stellten sie auch bei Patienten fest, die an Hochdruck litten (5): eine Degeneration der weißen Substanz, die mikroskopisch durch eine auffallende Blässe in den meisten Anfärbemethoden und makroskopisch durch teilweise Zerstörung, Zysten und Erweichungen gekennzeichnet war (6). Zusätzlich

- (1) Feigin, J. / Popoff, N.

Neuropathological changes late in cerebral edema; the relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's encephalopathy
in: J. Neuropath. Exp. Neurol., 22, 1963, S. 500-511

- (2) Ebenda, S. 508

- (3) Binswanger, O.

a.a.o., S. 1137

- (4) Feigin, J. / Popoff, N.

Neuropathological observations on Cerebral Edema - The Acute Phase
in: Arch. Neurol., 6, 1962, S. 151-160

- (5) Feigin, J. / Popoff, N.

a.a.o., 1963, S. 505

- (6) Ebenda, S. 501

trat bei chronisch verlaufenden Prozessen ein irreguläres Anschwellen der Markscheiden auf. Später nahmen die markhaltigen Fasern an Zahl ab. Der Verlust an Axonen war weniger ausgeprägt als der von Myelin, weiterhin war eine dem Markverlust entsprechende Abnahme der Oligodendroglia feststellbar. Die Wand der kleinen Blutgefäße war teilweise verdickt und hyalinisiert (1).

Für Stochdorph und Meessen ist die Einordnung der Binſwanger Encephalopathie in arteriosklerotisch bedingte Krankheitsbilder ebenfalls nicht überzeugend. Sie stellen die Hypothese auf, daß die morphologischen Veränderungen "mehr auf ödematöse Durchtränkung und auf Kreislaufstörungen venöser Art zurückgehen als auf Sauerstoffmangel und auf Störungen im arteriellen Abschnitt" (2).

(1) Ebenda, S. 502

(2) Stochdorph, O. / Meessen, H.
Die arteriosklerotische und die hypertonische Hirnerkrankung
in: Hdb. spez. Path. Anal. Hist., Bd. XIII/1 B
Berlin 1957, S. 1478

III. Die Multi-Infarkt Demenz

1. Die Definition des Konzepts der Multi-Infarkt Demenz bei Hachinski

Als Encephalopathie vasculärer Genese ist auch ein Krankheitsbild einzuordnen, das Hachinski et al. (1) unter dem Namen Multi-Infarkt Demenz beschrieben und von der "primary degenerative dementia" abgegrenzt haben (2). Klinisches Leitsymptom beider Erkrankungen ist die Demenz. Trotz der pathologisch-anatomischen Konnotationen, die im Begriff der Multi-Infarkt Demenz beinhaltet sind, erfolgt die Differenzierung der beiden genannten Krankheitsbilder primär auf der Grundlage klinischer Kriterien. Diese klinische Differenzierung soll der "Ischemic Score" leisten, der sich im Einzelfall aus der Addition von 13 unterschiedlich gewichteten Items ergibt. Diese Items und ihre Gewichtung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ischämie Score nach Hachinski et al (3):

abrupter Beginn	2
schrittweise Verschlechterung	1
Fluktuierender Verlauf	2
Nächtliche Verwirrheitszustände	1
Relativer Erhalt der Persönlichkeit	1
Depressionen	1

(1) Hachinski, V.C. et al.

Multi-Infarct Dementia. A Cause of Deterioration in the Elderly
in: The Lancet, 1974, S. 207-210

(2) Hachinski, V.C.

Cerebral Blood Flow in Dementia
in: Arch. Neurol., 32, 1975, S. 632-637

(3) Ebenda, S. 634

Somatische Beschwerden	1
Affektinkontinenz	1
Hochdruckanamnese	1
Insulte in der Vorgeschichte	2
Hinweise auf Atherosklerose	1
Fokale neurologische Symptome	2
Fokale neurologische Zeichen	2

Von den 24 Patienten, die in Hachinskis Untersuchung auf der Basis von Alter, Blutdruck und Demenz zusammengestellt wurden, zeigten zehn Patienten einen Wert ≥ 7 auf der Ischämieskala; vierzehn Patienten erzielten Werte, die ≤ 4 betrugen. Die erste Gruppe der zehn Patienten wurden unter die Kategorie der Multi-Infarkt Demenz subsumiert, die zweite Gruppe als "primary degenerative dementia" klassifiziert.

Die Nomenklatur "Multi-Infarkt" Demenz, als Gegenkonzept zum Konzept der arteriosklerotischen Demenz entstanden, war in der Vorstellung begründet, daß nicht die Atherosklerose der Cerebralarterien, sondern die Hirninfarkte ursächlich mit der Entstehung der Demenz zusammenhängen. Das Konzept der Multi-Infarkt Demenz tritt damit die Nachfolge des Konzepts der arteriosklerotischen Demenz an (1). Der Zusammenhang von Demenz und Gefäßkrankheiten stellt sich für Hachinski et al. so dar: "When vascular disease is responsible for dementia it is through the occurrence of multiple small or large cerebral infarcts multi-infarct dementia" (2).

(1) Arie, T.

Dementia in the Elderly: Diagnosis and Assessment
in: British Medical Journal, 1973, S. 540-543

(2) Hachinski, V.C. et al.

1974, a.a.o., S. 209

in gleicher Weise formulieren Sourander / Walinder: "This new
eponym implies that when vascular disease is responsible for
progressing dementia, it is not through a gradual narrowing
of the cerebral arteries due to arteriosclerosis but through
the occurrence of multiple small or large cerebral infarcts" (1).
Gleichwohl betonen Machinski et al. die klinisch-phänomenalo-
gische Ausrichtung des Konzepts: "Multiple infarcts can produce
a condition in which dementia may be the dominant symptom; this
condition we will call multi-infarct dementia" (2).

In der Sicht Machinskis et al. und derjenigen, die sich ihnen
angeschlossen haben, ist das Konzept der Multi-Infarkt Demenz
der Oberbegriff zu allen Formen vaskulärer Demenzen (3), indem
das Kriterium der vaskulären Pathogenese die "differentia spe-
cifica" zu den primär neuronalen Demenzen konstituiert. Andere
Ursachen werden als quantitativ bedeutungslos und unerheblich
angesehen (4). Es handelt sich dabei außer metabolischen, traum-
atischen, infektiösen, toxischen und auf Mangelerscheinungen be-
ruhenden Ursachen auch um Krankheitsbilder wie NPH, Enzephalitis
disseminata und Tumoren (5). Daher erscheint in dieser Deutung
dementieller Syndrome die subcorticale vaskuläre Encephalopathie
hinwenger als Sonderform vaskulärer Demenzen.

- (1) Sourander, P. / Walinder, J.
Hereditary Multi-Infarct Dementia
in: Acta Neuropath., 33, 1977, S. 247-254
- (2) Machinski, V.C. et al.
a.a.O., 1974, S. 207
- (3) Goldenberg, G. / Sane, P.
Zur Differentialdiagnose vaskulär bedingter dementieller
Syndrome
in: Der Nervenarzt, 52, 1981, S. 405-414
- (4) Ladurner, G. et al.
Klinische Unterscheidungskriterien bei vaskulärer (Multi-
infarkt) und primär degenerativer Demenz (Alzheimer)
in: Der Nervenarzt, 52, 1981, S. 401
- (5) Ladurner, G.
Zur Bedeutung der apparativen Diagnostik bei der ätiolo-
gischen Zuordnung dementieller Prozesse
in: Der Nervenarzt, 54, 1983, S. 172

Pearce, J. / Miller, E.
Clinical Aspects of Dementia
London 1973, S. 23 f.

So definieren auch Zeumer / Hacke die Multi infarkt demenz "als die Kombination von intermittierenden neurologischen Ausfällen und fortschreitenden psychoorganischen Veränderungen" (1); eine Definition, der sich auch die klinischen Erscheinungen der Binswanger Encephalopathie zwanglos fügen.

(1) Zeumer, H. / Hacke, W.

Zur Frage der Multi infarkt demenz unter besonderer Berücksichtigung computertomographischer Befunde
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 50, 1982, S. 366

2. Der morphologische Befund der
Multi-Infarkt Demenz

Der häufigste morphologische Befund, der der klinischen Diagnose Multi-Infarkt-demenz korrespondiert, ist der Status lacunaris (1). Lakunäre Infarkte sind nicht nur für die Multi-Infarkt-demenz (2), sondern auch für die Binswanger Encephalopathie charakteristisch (3). Der Status lacunaris gilt nicht nur als häufigste Ursache vaskulär bedingter Demenzen, sondern wird auch mit der dadurch bedingten Multi-Infarkt Demenz (bzw. der arteriosklerotischen Demenz) in eins gesetzt (4). Klinisch ist der Status lacunaris charakterisiert durch "abrupt episodes which lead to weakness, slowness, dysarthria, dysphagia, small-stepped gait, brisk reflexes, and extensor plantar responses" (5). Lokunäre Infarkte sind perivaskuläre Gewebseinschmelzungen, die sich im Endstromgebiet kleiner Arterien wie den Radiärarterien (Arteriae Lenticulo-striatae, Arteriae perforantes des Hirnstamms, lange Markarterien) finden (6). Nach den Angaben von Mohr et al. (7) treten lakunäre Infarkte in 77 % der Fälle bei

- (1) Hachinski, V.C. et al.
a.a.o., 1974, S. 209
- (2) -Karp, H.
Dementias in Adults
in: Baker, A.B. / Baker, L.H.
Clinical Neurology. Hagerstown 1979
-Goldenberg, G. / Semec, P.
a.a.o., S. 406
- (3) Zeumer, H. / Hacke, W.
a.a.o., S. 367
- (4) -Goldenberg, G. / Samec, P.
a.a.o., S. 406
-Foerster, K. / Regli, F.
Zur Ätiologie dementieller Syndrome
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 48, 1980, S. 212
- (5) Hachinski, V.C. et al.
a.a.o., S. 208, 1974
- (6) -Fisher, C.M.
Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. in: Neurology, 15, 1965,
S. 774-784
-Caplan, L.R.
Lacunar infarction: a neglected concept, in: Geriatrics, 31,
1976, S. 71-75
- (7) Mohr, J.P. et al. - The Harland cooperative stroke registry:
A prospective registry- in: Neurol., 28, 1978, S. 754-762

Patienten mit Hypertonie auf. Zeumer et al. (1) konnten solche lakunären Infarkte computertomographisch demonstrieren und zwischen Läsionsgröße und Lokalisation einerseits und klinisch neurologischem Verlauf andererseits einen Zusammenhang aufzeigen.

Computertomographisch sind freilich multiple Infarkte nicht immer nachweisbar, ohne daß dadurch schon die klinische Diagnose Multi-Infarkt Demenz widerlegt ist (2); ebensowenig sind multiple Infarkte ein hinreichendes Kriterium für die Multi-Infarkt Demenz (3).

- (1) Zeumer, H. et al.

Lakunäre Infarkte im Computertomogramm
in: Fortschr. Röntgenstr. 134, 1981, S. 488-494

- (2) Zeumer, G. / Hacke, W.

a.a.o.

- (3) Ladurner, G. / Sager, W.D.

Morphologische Bedingungskonstellation der vaskulären
(Multi-Infarkt) Demenz,
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 49, 1981, S. 53-55

3. Zum Verhältnis klinischer Erscheinungen
und morphologischer Befunde

Das begriffliche Problem, die Binswanger Encephalopathie als vaskulär bedingte Demenz der Kategorie der Multi-Infarkt Demenz unterzuordnen, auch wenn sich typische Infarktmuster nicht nachweisen lassen, veranlaßte Ladurner / Sager (1) dem Begriff der vaskulären Demenz den Vorzug vor dem Begriff der Multiinfarktdemenz zu geben. Auch die Schwierigkeit, daß die Computertomographie nur in 50 % der an Hand der Ischämieskala identifizierten Fälle mit vaskulärer Demenz ein Infarktgeschehen nachweisen konnte, bewog Ladurner et al. (2) zu einer kritischen Erörterung des Begriffs Multiinfarktdemenz, da dieser Begriff zudem den pathophysiologischen Schwerpunkt im Auftreten multipler Infarkte sieht. Ladurner et al. messen dagegen dem Hochdruck, der in Hachinskis Ischämieskala eine eher untergeordnete Rolle spielt, eine große Bedeutung zu (3). Damit erhält der computertomographische Befund eine Bedeutung, die die klassische klinische Definition Hachinskis implizit nicht vorgesehen hat. Während der Ischämie-Score nämlich über klinisch definierte Kriterien zur Trennschärfe vaskulärer und degenerativer Demenzsyndrome gelangen will, richtet sich das Erkenntnisinteresse der Computertomographie an der Frage aus, "welche morphologische Kriterien eine Gruppe von dementen Insultpatienten gegenüber nicht dementen Insultpatienten auszeichnen" (4)

(1) Ladurner, G. / Sager, W.D.

Morphologische Bedingungskonstellation der vaskulären
(Multiinfarkt) Demenz
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 49, 1981, S. 53-55

(2) Ladurner, G. et al.

in: Der Nervenarzt, 52, 1981, S. 403

(3) Ladurner, G. et al.

a.a.o., 1981, S. 403

(4) Ladurner, G. / Sager, W.D.

a.a.o., S. 53

In einer Stellungnahme zu dieser aus der Sicht der computertomographie formulierten Neudefinition haben Zeumer / Hacke (1) kritisiert, daß die Autoren hier einen morphologischen Begriffsinhalt unterlegten, wo eine lediglich klinische Definition gegeben wurde. Zeumer / Hacke sehen den Stellenwert computertomographischer Befunde lediglich in der diagnostischen Abstützung und Erweiterung der klassischen Definition Hachinskis und sprechen der Computertomographie eine eigenständige begriffsdefinierende Funktion ab.

Ladurner et al. (2) haben demgegenüber auf die Problematik des klinisch definierten Aspekts im Begriff der Multiinfarktdemenz hingewiesen: in ihrer Untersuchung erlitten nur 32 % der Patienten mit einem Multiinfarktgeschehen im CT mehr als einen Insult mit fokalen neurologischen Ausfällen. Während also in der klinischen Definition der Multiinfarktdemenz nach Hachinski rezidivierenden neurologischen Ausfällen ein höher Stellenwert zugesprochen wird, ist ein morphologisch nachweisbares Multiinfarktgeschehen nur sehr lose mit einem neurologischen Befund korreliert. Gleichwohl haben aber auch computertomographische Aussagen über die "morphologische Bedingungskonstellation der vaskulären (Multiinfarkt) Demenz" (3) bisher lediglich zu dem Ergebnis geführt, daß nicht allein die Atrophie, sondern ein bilaterales Schädigungsmuster für die Entstehung der vaskulären Demenz Bedeutung haben. (4)

(1) Zeumer, H. / Hacke, W.

Zur Frage der Multiinfarktdemenz unter besonderer Berücksichtigung computertomographischer Befunde
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 50, 1982, S. 366-367

(2) Ladurner, G. et al.

Die Beziehung zwischen multiplen Infarkten und vaskulärer (Multiinfarkt) Demenz
in: Fortschr. Neurol. Psychiat., 50, 1982, S. 124-127

(3) Ladurner, G. / Sager, W.D.
a.a.O.

(4) Ebenda, S. 55

IV. Unterschiedliche Formen der Erfahrung als
Grundlage der Begriffsbildung von Binswanger
Encephalopathie und Multi-Infarkt Demenz

Die Ischämie-Skala Hachinskis hat in Hinblick auf die klinische Differenzierung von primär degenerativen und vaskulären Demenzen Bedeutung. Sie wurde aber weder im Hinblick auf die Differentialdiagnose vaskulärer Demenzen, noch im Hinblick auf die Differenzierung vaskulärer Encephalopathien generell entworfen. Sie beinhaltet lediglich einen Set klinischer Kriterien, die die Diagnose Multi-Infarkt Demenz ermöglichen.

Ein Vergleich der begrifflichen Grundlagen von Binswanger Encephalopathie und Multi-Infarkt Demenz zeigt, daß sich die tragenden Fundamente der beiden Konzepte aus unterschiedlichen Erfahrungen speisen. Während das Konzept der Binswanger Encephalopathie die nosologische Eigenständigkeit der Erkrankung, von Beginn an im wesentlichen in der pathologisch-morphologischen Besonderheit begründet, der sich freilich keine Einheit klinischer Erscheinungen zuordnen läßt, beschreibt das Konzept der Multi-Infarkt Demenz primär keine "neue" nosologische Krankheitseinheit; es identifiziert vielmehr eine bislang schon bekannte Krankheitsgruppe ("arteriosklerotische Demenz") über eine Reihe klinischer Kriterien und unterlegt dieser Krankheitsgruppe einen andersartigen Pathomechanismus (multiple Infarkte).

Daher zeigen die beiden Konzepte in der aktuellen Diskussion einander komplementäre Probleme: Das über pathologisch morphologische Kriterien definierte Krankheitsbild der Binswanger Encephalopathie zeigt im klinisch-diagnostischen Bereich ähnliche Randunschärfen wie die über klinisch-anamnestische Befunde abgeleitete Multi-Infarkt Demenz im computertomographisch-morphologischen Bereich.

Daß freilich im Einzelfall beide Konzepte miteinander vermengt oder gar identifiziert werden, wenn ihre begrifflichen

Voraussetzungen unbeachtet bleiben, belegt die These De Reucks et al. (1), daß die Binswanger Encephalopathie sich von der Multi-Infarkt Demenz nicht unterscheidet.

- (1) De Reuck, J. D. et al.
Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy
in: Neurology, 30, 1980, S. 920-928

V. Zwei Sonderformen:

Die hereditäre Multi-Infarkt Demenz nach Sourander / Walinder und die familiäre untypische Encephalopathie Binswanger nach Maeda

P. Sourander und J. Walinder beschrieben drei Jahre, nachdem Hachinski et al. ihr Konzept vorgelegt hatten, unter dem Namen "Hereditary Multi-Infarct Dementia" (1) ein durch autosomal dominante Vererbung gekennzeichnetes Krankheitsbild, dem sie im Rahmen der Multi-Infarkt Demenz eine nosologische Eigenständigkeit einräumten. Sie beobachteten das Krankheitsbild an einer Familie in Schweden, bei der in drei aufeinanderfolgenden Generationen Familienmitglieder erkrankten. Die Erkrankung manifestierte sich bei bislang gesunden Patienten im Alter zwischen 29 und 38 Jahren und fiel klinisch durch eine allmählich einsetzende präsenile Demenz, zentrale Paresen, bulbäre und cerebelläre Symptome auf. Die Krankheitsdauer umfaßte mit einer Ausnahme einen Zeitraum von zehn bis fünfzehn Jahren. Klinische Zeichen einer Hypertonie waren in keinem Fall nachweisbar. Im Anfang der Erkrankung war die klinische Symptomatik durch wiederholt auftretende akute Schübe und Attacken mit Remissionen geprägt, wobei neurologische Ausfälle in Form von bulbären, cerebellaren und Pyramidenbahnsymptomen dominierten. Psychomentale Symptome traten nach wenigen Jahren auf. Das makroskopische Bild zeichnete sich durch eine Atrophie der weißen Substanz und der Rinde, durch multiple kleine Infarkte besonders der Basalganglien, des Thalamus, der periventrikulären weißen Substanz und der Brücke, durch leichte Ödeme und durch Dilatation der Ventrikel aus. Mikroskopisch ließen sich Gefäßverschlüsse in den kleinen muskulären Arterien und Arteriolen sowie fokale und diffus verteilte ischämische Läsionen nachweisen. Die häufigsten Gefäßveränderungen waren Wandverdickungen und Lumeneinengungen,

(1) Sourander, P. / Walinder, J.

Hereditary Mult-Infarct Dementia-Morphological and Clinical Studies of a New Disease
in: Acta Neuropath., 39, 1977

verursacht durch subendothetiale Proliferation oder hyaline Intimadegeneration (1), die sich sowohl in meningealen als auch in intracerebralen Arterien fanden.

Ein von Maeda et al (2) als "familial unusual encephalopathy of Binswanger's type" beschriebenes Krankheitsbild zweier junger japanischer Brüder ähnelt dem Bild der "Hereditary Multi-Infarct Dementia". Im Gegensatz zum Krankheitsbild der typischen Binswanger Encephalopathie war keine Hypertonie vorhanden. Klinisch war die Erkrankung durch die Zeichen einer organischen Demenz, Störungen des extrapyramidalen Systems, pseudobulbäre Symptome und Pyramidenbahnzeichen bestimmt.

Auch hier war das mikroskopische Bild durch multiple kleine Erweichungsherde der weißen Substanz und der Basalganglien, starker Hyalinisierung der Gefäßwände kleiner Arterien und fibröse Intimaproliferation geprägt, von der ebenfalls die kleinen meningealen Arterien und die langen Arterien der weißen Substanz betroffen waren.(3)

Die Ähnlichkeit der "Maeditären Multi-Infarkt Demenz" mit der familieären untypischen Form der Binswanger Encephalopathie gaben Anlaß, in Wahrheit das gleiche nosologische Krankheitsbild zu unterstellen (4)

(1) Ebenda, S. 249

(2) Maeda, S. et al.

Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension
in: Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica
30/2, 1976, S. 165-177

(3) Ebenda, S. 172

(4) Multi-infarct dementia

in: Vinken, P.J. / Bruyn, G.W.
Handbook of Clinical Neurology, Vol. 42, Amsterdam 1981,
S. 285

Die folgende Tabelle soll einen Vergleich der klinischen Symptomatik beider Krankheitsbilder einschließlich ihres Verlaufs ermöglichen:

Tabelle 7:

	Hereditäre Multi-Infarkt Demenz Sourander/Walinder	Familiäre untypische Encephalopathie Binswanger nach Maeda
Hypertonus	-	-
Alter bei Beginn der Erkrankung	29 - 38 Jahre	22 - 25 Jahre
Dauer der Erkrank- ung	10 - 13 Jahre	8 - 10 Jahre
Demenz	+	+
Zentrale Paresen	+	+
Incontinentia urinae et alvi		+
(Pseudo)Bulbäre Symptome	+	+(Dysarthrie Dysphagie)
Cerebellare Symptome	+	
Zentrale Facialis- parese	+	
Wiederholte Schübe mit Remissionen	+	
Kardioraskuläre oder renale Symptome	-	-
Extrapiramidale Symptome		+
Organisches Psychosyndrom	+	+

C Die klinische Manifestation der
 hypertensiven Encephalopathie

Das Konzept der hypertensiven Encephalopathie entstand nicht auf dem Boden morphologischer Beobachtungen, sondern entstammte der klinischen Erfahrung. Es ist, in den Worten Alpers und Mancalls "a well-defined clinical syndrome without regular and distinctive neuropathological correlates" (1).

- (1) Alpers, B. J. / Mancall, E. L.
Clinical Neurology
Philadelphia, 1971 ⁶, S. 252

I. Fishbergs Darstellung des klinischen Erscheinungsbildes

Die Ähnlichkeit des klinischen Erscheinungsbildes der hypertensiven Encephalopathie mit einem epileptischen Anfall stellte Fishberg heraus: "The classical form of hypertensive encephalopathy closely resembles an epileptic seizure, consisting of prodromes followed by tonic and clonic convulsions, with coma continuing after the convulsions" (1).

Häufigste Symptome der hypertensiven Encephalopathie seien Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle und Koma. Weniger häufig seien Amaurosis, Aphasie, Hemiplegie und andere Zeichen fokaler oder diffuser Hirnschädigung (2). Die Kopfschmerzen können äußerst heftig und von Schwindel begleitet sein; sie können auch lediglich unilateral auftreten. Mitunter sind sie von Nackensteifigkeit begleitet.

Prodromi in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen, Apathie oder Somnolenz sind zwar häufig, aber nicht immer nachweisbar. Physische Schwäche oder psychische Abgeschlagenheit können den Anfällen Tage vorausgehen. Gelegentlich treten Parästhesien als Vorboten auf. Eine Hautblässe kann ebenfalls auf Anfälle hinweisen.

(1) Fishberg, A. M.
Hypertension and Nephritis
Philadelphia, 1944 4, S. 283

(2) Ebenda, S. 282

Krampfanfälle können aber auch ohne jegliche Prodromi auftreten, ("out of a clear sky"). Die Patienten haben während der Krampfanfälle häufig Schaum vor dem Mund, Zungenbisse sind mitunter ebenso nachweisbar wie Urin- und Stuhlabgang. Die Pupillen sind dilatiert und zeigen entweder keine oder eine verzögerte Reaktion auf Licht.

Die Dauer der Krampfanfälle liegt zwischen wenigen Sekunden und zehn Minuten, kann gelegentlich aber auch mehr betragen.

Den Krampfanfällen geht in der Regel ein Koma voraus, das auch nach Beendigung der Anfälle für eine Zeitlang persistiert. Ein Koma kann aber auch ohne Krampfanfälle als alleinige Manifestation der hypertensiven Encephalopathie auftreten.

Der Babinski-Reflex ist nahezu immer auslösbar.

Der Blutdruck ist beinahe ausnahmslos auf extreme Werte erhöht, wobei den Konvulsionen sehr häufig ein zusätzlicher Anstieg des ohnehin erhöhten Blutdrucks vorhergeht. Dabei seien sowohl der systolische als auch der diastolische Wert erhöht; in der disproportionalen Erhöhung des diastolischen Werts sah Fishberg einen Hinweis für die periphere Vasokonstriktion.

Aus dieser Situation kann eine akute Myocardinsuffizienz mit sekundärem Blutdruckabfall resultieren, die schnell letal enden kann.

Der cerebrospinale Druck kann sowohl normal als auch stark erhöht sein.

Die Retina kann das Bild eines Papillenödems bieten. Die Retinaarterien sind gewöhnlich verengt.

Mentale Symptome seien selten Folge der hypertensiven Encephalopathy (1). Wenn psychotische Zustände, visuelle oder auditive Halluzinationen auftreten, dann sind sie nur von kurzer Dauer.

Auch Fishberg schließt sich Pals und Vaguez' Hypothesen an, daß die hypertensive Encephalopathie bei Glomerulonephritis und essentieller Hypertonie mit den cerebralen Episoden der Schwangerschaftseklampsie und der Bleiencephalopathie identisch sei (2). Gleichzeitig begrenzen in Fishbergs Sicht diese vier Krankheitsbilder den Rahmen, innerhalb dessen die hypertensive Encephalopathie auftreten kann.

(1) Ebenda, S. 286

(2) Ebenda, S. 189

II. Zur Frage der begrifflichen Einheit

1. Hypertensive Encephalopathie und maligne Hypertonie: Voraussetzungen und Ergebnisse älterer Studien

Über Inzidenz der Erkrankung und Adäquatheit der Diagnosestellung gibt es in der Literatur widersprüchliche Auffassungen.

So konnte Ziegler in einer Nachuntersuchung aller in einem Zeitraum von 10 Jahren klinisch diagnostizierten Fälle von hypertensiver Encephalopathie zeigen, daß dem Krankheitsgeschehen häufig ein pathogenetisch anderer Mechanismus zugrunde lag als der von Oppenheimer und Fishberg postulierte Vasospasmus (1). Im einzelnen handelte es sich um cerebrale und subarachnoidale Blutungen, cerebrale Infarzierungen, cerebrovaskuläre Insuffizienz und Urämie, die von arterieller Hypertonie begleitet waren.

In einer Reihe von Studien wurde ebenfalls die Seltenheit der hypertensiven Encephalopathie dokumentiert.

Schottstaedt und Sokolov führten in einer Studie an 104 Patienten mit maligner Hypertonie nicht einen

(1) Ziegler, D. K. et al.
Hypertensive Encephalopathy
in: Arch. Neurol., 1965, 12, S. 472-478

einzigsten Fall von hypertensiver Encephalopathie an (1).

Clarke und Murpny konnten in einer Studie an 73 Patienten mit maligner Hypertonie und Beteiligung des Nervensystems nur einen Fall präsentieren, der die Kriterien der hypertensiven Encephalopathie erfüllte (2).

In einer retrospektiv angelegten Studie (3) an 100 autopsisch untersuchten Fällen von Hypertonie mit klinischer Beteiligung der ZNS konnte die Diagnose hypertensive Encephalopathie ebenfalls nur in einem Fall gestellt werden.

Hudson und Hyland schätzen freilich selbst die von ihnen angegebene Inzidenz von 1 % der hypertensiven Encephalopathie bei Patienten mit Hypertonie und ZNS-Beteiligung als zu gering ein.

- (1) Schottstaedt, M. E. / Sokolov, M.
The Natural History and Course of Hypertension with Papilledema (Malignant Hypertension)
in: American Heart Journal, 45, 1953, S. 331-361
- (2) Clarke, E. / Murphy, E. A.
Neurological Manifestations of Malignant Hypertension
in: British Medical Journal, 1956
S. 1319-1326
- (3) Hudson, A. J. / Hyland, H. H.
Hypertensive Cerebrovascular Disease: A Clinical and Pathologic Review of 100 Cases
in: Ann. Intern. Med., 49, 1958, S. 1049-1072

Zudem stützt sich diese Untersuchung auf Daten einer Mortalitätsstatistik; Daten über den klinischen Verlauf wurden nur retrospektiv gewonnen.

Implizit wurde in diesen Studien die Diagnose der hypertensiven Encephalopathie als Ausschlußdiagnose gestellt, wohingegen die Untersuchung Zieglers eine in vielen Fällen falsch positive Diagnosestellung dokumentieren konnte.

Die Tatsache, daß keine prospektiven Studien über die klinischen Manifestationen der hypertensiven Encephalopathien vorlagen, führte auch Le Sueur et al zu der Empfehlung, "that hypertensive encephalopathy should never be a primary diagnosis - only a diagnosis of exclusion" (1).

Dieser Standpunkt, auf eine vermeintliche Seltenheit der Erkrankung gegründet, wurde in jüngster Zeit kritisiert.

- (1) Le Suer, M. L. M. et al.
Hypertensive Encephalopathy: A Diagnosis of Exclusion
in: South. Med., J., 1980, 73, S. 379

2. Theoretisch-methodische Probleme definierender Auswahlkriterien (maligne Hypertonie, Reversibilität und primär generalisierte neurologische Symptomatik) am Beispiel neuerer Studien

Eine höhere Quote an Fällen von hypertensiver Encephalopathie beobachteten nämlich Heaton et al in einer neueren, prospektiv angelegten Studie (1). Von 34 Patienten mit maligner Hypertonie, die in einem Zeitraum von 3 Jahren aufgenommen wurden, konnten 5 Patienten identifiziert werden, deren klinische Symptomatik mit den Kriterien der hypertensiven Encephalopathie kompatibel war. Die Häufigkeitsbeurteilung steht im Widerspruch zu den Auffassungen in der Literatur, die in der hypertensiven Encephalopathie ein extrem seltenes Krankheitsbild sehen. Maligne Hypertonie war definiert durch einen diastolischen Blutdruck, der mindestens 130 mm Hg betrug und entweder von Papillenödem, Hamorrhagien der Retina oder "cotton wool" Exsudaten begleitet war. (2) Kriterien der hypertensiven Encephalopathie waren:

- Bewußtseinsstörung ("depressed alertness")
- Beeinträchtigung des intellektuellen Vermögens ("impaired intellect")
- Delirium
- generalisierte Anfälle
- corticale Blindheit
- Reversibilität der Symptome bei Blutdrucksenkung
- die Symptome waren durch andere Krankheiten nicht erklärbar.

- (1) Heaton, E. B. et al.
Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension
in: Neurology, 32, 1982, S. 127-132
- (2) Keith, N. M. et al.
The Syndrome of Malignant Hypertension
in: archives of Internal Medicine
41, 1928, S. 141-188

Unklar bleibt in dieser Studie die Wertigkeit der Symptome; wenn auch nicht alle erwähnten Kriterien notwendig zu sein schienen, um die Diagnose "hypertensive Encephalopathie" zu stellen, so kam doch den Kriterien der Reversibilität der Symptome und der Generalisierung des Prozesses eine besondere Bedeutung zu, insofern sie notwendige Bedingungen für die Diagnosestellung konstituierten. So schlossen die Autoren sowohl die Fälle aus, bei denen nur fokale cerebrale Symptome nachweisbar waren, als auch jene, bei denen keine Remissionen der abnormen mentalen Funktionen eintraten. Hypertensive Encephalopathie ist in der Definition, die die Autoren ihrer Studie zugrunde legten, primär "a reversible, nonfocal neurologic syndrome" (1).

Diese Kriterien betrafen aber nur die eindeutigen Fälle. Die Autoren ziehen freilich selber ins Kalkül, inwiefern diese (nominal) definierten Kriterien zu spezifisch sind, um alle Fälle von hypertensiver Encephalopathie zu erfassen.

Sie formulieren ebenfalls die Frage, bis zu welchem Maß die angeführten Kriterien erfüllt sein müssen, um die Diagnosestellung zu legitimieren: "How severe must mental change be before encephalopathy can be diagnosed?" (2).

(1) Ebenda, S. 129

(2) Ebenda, S. 131

Während die Heulton-Studie in einer unausgewählten Population von Patienten mit maligner Hypertonie das Erkrankungsrisiko für die hypertensive Encephalopathie abschätzen wollte, war die Untersuchung Chesters et al (1) eher an einer klinisch und pathologisch exakteren Typisierung des Krankheitsbildes orientiert.

In dieser ebenfalls prospektiven Studie verglichen Chester et al. 20 Patienten mit maligner Hypertonie und Symptomen der hypertensiven Encephalopathie mit einer Kontrollgruppe, die sich aus zehn Patienten mit benigner Hypertonie rekrutierte.

Die Beobachtungsdauer lag bei 15 Patienten zwischen 3 und 13 Jahren; die 5 anderen Patienten wurden nur in der terminalen Phase der Erkrankung beobachtet. Auswahlkriterien waren erstens eine maligne Hypertonie, die durch dauerhafte diastolische Blutdruckwerte ≥ 130 mm Hg definiert wurde, und zweitens die Symptome eines veränderten Bewußtseinszustandes (Verwirrtheit, Somnolenz, Delirium oder Koma) die häufig mit starken Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und Sehstörungen vergesellschaftet waren. Zudem waren in allen Fällen Retinopathien in Form von Papillenödemen, Arteriolen-erkrankungen und extravaskulären Läsionen der Retina nachweisbar. Patienten, die lediglich fokale cerebrale Symptome zeigten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

- (1) Chester, E. M.
Hypertensive Encephalopathy: A clinicopathologic study of 20 cases
in: Neurology, 28, 1978, S. 928-939

Die von Chester et al. untersuchten Fälle ergaben in ihrem klinischen Erscheinungsbild ein recht uniformes Syndrom, dessen Hauptmerkmale starke Kopfschmerzen und ein veränderter Bewußtseinszustand (Verwirrtheit, Agitation, Stupor, Koma) (1) waren.

Fokale neurologische Zeichen, Anfälle und Sehstörungen waren jeweils nur bei einer Minderheit nachweisbar.

Eine methodische Schwäche dieser Studie besteht darin, daß die Auswahl und die Definition des Untersuchungsgegenstandes schon auf logischem Wege Aussagen präjudizierten, die dann später als Bestätigung empirischer Hypothesen ausgegeben werden. So war für die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten mit hypertensiver Encephalopathie u. a. ein "altered state of consciousness" definitionsgemäß Voraussetzung. Es verwundert daher nicht, daß die Autoren gerade für dieses Symptom eine extreme Verteilungsdifferenz zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe beobachten konnten.

Empirisch unkontrolliert bleibt in dieser Studie auch die Blutdruckabhängigkeit, der hypertensiven Encephalopathie. Dies gilt freilich im übrigen sowohl für die Heulton-Studie als auch für die oben angeführten älteren Studien zur Inzidenz von hypertensiver Encephalopathie bei maligner Hypertonie.

(1) Chester, E. M. et al.
a.a.o., S. 933

Als Auswahlkriterium für die Aufnahme in die Untersuchungsgruppe fungierte nämlich in diesen Studien ein fixer Blutdruckwert; Einzelfallstudien haben jedoch belegen können, daß nicht ein absoluter Blutdruckwert, sondern der Blutdruckanstieg der entscheidende pathogenetische Parameter ist (1). Cuneo und Caronna sehen den dauerhaften basalen Blutdruck als unerheblich für die Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie an, die allein vom akuten Blutdruckanstieg abhängig sei (2). Von anderen Autoren wird wiederum betont, daß ische Konstellationen gebunden sei, für die ein abrupter Bluthochdruck bei vorher normotensiven Patienten charakteristisch sei (3); nämlich akute Glomerulonephritis und die Schwangerschaftstoxämie.

Experimentelle Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, daß die hypertensive Encephalopathie selten ist, wenn der Blutdruck langsam und schrittweise steigt. So fanden Häggendal und Johannsson in einer expe-

- (1) -Gaitz, J. P.
Unusual Computed Tomographic Scan in Eclampsia
in: Arch. Neurol., 39, 1982, S. 66
- Strandgaard, S. et al.
Autoregulation of Brain Circulation in Severe
Arterial Hypertension
in: British Medical Journal, 1973, S. 507
- Pinnerty, P. A.
a.a.o., 1968, S. 559
- (2) Cuneo, / Caronna
a.a.o., S. 569
- (3) Gautier, J. C.
Cerebral Arterial Disease
London 1976, S. 184

rimentellen Studie an Katzen, daß die schrittweise Erhöhung im Gegensatz zu einem abrupten Anstieg des Blutdrucks nicht in einer pathogenetisch bedeutsamen Erhöhung der cerebrovaskulären Permeabilität resultiert (1).

Im Lichte dieser Vorstellung läßt sich auch aus dem Ergebnis der oben angeführten Studie von Clarke und Murphy, die unter den von ihnen untersuchten Fällen von maligner Hypertonie nur einen Fall von hypertensiver Encephalopathie identifizieren konnten, nicht notwendigerweise auf die Seltenheit der hypertensiven Encephalopathie schließen.

Studien zur Inzidenz und zum Verlauf der hypertensiven Encephalopathie legen also ein inadäquates Auswahlkriterium zu Grunde, wenn lediglich eine nicht weiter spezifizierte maligne Hypertonie zum Selektionskriterium der untersuchten Population wird.

- (1) Häggendal, E. / Johannsson, B.
Pathophysiological Aspects of the Blood Brain
Barrier Change in Acute Arterial Hypertension
in: Europ. Neurol, 6, 1971/72, S. 24-28

Gifford und Westbrook schreiben, daß die hypertensive Encephalopathie um so eher bei niedrigem RR-Niveau auftritt, je weniger der Hypertonus chronifiziert ist. Bei Kindern mit akuter Glomerulonephritis oder bei Frauen mit Schwangerschaftseklampsie können klinische Symptome bei Werten von 160/110 mm Hg auftreten, bei chronischem Hypertonus liegen die Werte dagegen bei 250/150 mm Hg (1).

- (1) Gifford, R. W. / Westbrook, E.
Hypertensive Encephalopathy
in: Progress in Cardiovascular Diseases,
17, 1974, S. 115

Während die prospektiven Studien von Chester und Heulton implizit ein Verständnis der Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie zugrunde legen, das einem schon über Jahre währenden (malignen) Hypertonus eine wesentliche Bedeutung beimißt, so schätzen andere Autoren die Blutdruckabhängigkeit anders ein: Gifford und Westbrook beschreiben ein selektives Auftreten der hypertensiven Encephalopathie vor allem bei Hochdruckpatienten mit renaler Beteiligung (1). Für Conomy dagegen ist die Erkrankung mit Hochdruck jedweder Ursache assoziiert und kann in jedem Alter auftreten (2).

Ein Kriterium, das in der Studie Chesters zur Identifizierung der hypertensiven Encephalopathie nicht berücksichtigt wurde, ist das der prompten Remission des Syndroms bei hypotensiver Therapie. Für Cuneo / Caronna und Gifford / Westbrook ist es geradezu das definierende Kriterium für die hypertensive Encephalopathie schlechthin (3).

Zweifel am Konzept der Reversibilität melden Heulton et al. an (4). Zwar war dieses Kriterium bei

- (1) Gifford, R. W. / Westbrook, E.
Hypertensive Encephalopathy
in: Progress in Cardiovascular Diseases, 17, 1974, S. 115
- (2) Conomy, J. P.
Impact of arterial hypertension on the brain
in: Postgraduate Medicine, 68, 1980, S. 93
- (3) Cuneo, R. A. / Caronna, J. J.
The Neurologic Complications of Hypertension
in: Medical Clinics of North America, 61, 1977, S. 569
-Gifford, R. W. / Westbrook
Hypertensive Encephalopathy: Mechanisms, Clinical Features and Treatment
in: Progress in Cardiovascular Diseases, 17, 1974 S. 116
- (4) Heulton, E. B. et al.
a.a.o., S. 131

den fünf Fällen erfüllt, die explizit als hypertensive Encephalopathie diagnostiziert wurden. Für drei Fälle mit einem dementiellen Syndrom, die klinisch keine Besserung der Symptomatik trotz Blutdrucksenkung zeigten und bei denen kein anderes Krankheitsgeschehen als Ursache nachgewiesen werden konnte, stellt sich jedoch das Problem, ob sie zu einer Revision des Konzepts der Reversibilität der hypertensiven Encephalopathie zwingen (empirische Falsifizierung) oder ob sie aus Gründen der Begriffsdefinition der hypertensiven Encephalopathie gar nicht erst zugerechnet werden dürfen.

Die Autoren geben freilich keine Auskunft über eine mögliche Überlagerung der hypertensiven Encephalopathie bei maligner Hypertonie (Binswanger Encephalopathie).

Die Frage, ob das Kriterium der völligen Reversibilität klinischer Symptome bei hypotensiver Therapie ein logisch-analytischer oder empirisch-kontingenter Bestandteil des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie darstellt, wurde von Del Giudice und Aircardi für ihre Studie eindeutig beantwortet.

Sie nahmen dieses Kriterium zur Grundlage, um vier Krankheitsbilder als atypische Fälle der hypertensiven Encephalopathie einzuordnen (1). Sie konnten daher Patienten mit einem zunächst in die Irre führenden, weil fokal ausgeprägten Syndrom als Fälle von hypertensiver Encephalopathie identifizieren. Als fokale Zeichen und Symptome stellten sich neuroradiologische Hinweise auf eine Raumforderung der Fossa posterior, EEG-Veränderungen, die das Bild einer Herpes simplex Encephalitis imitierten, und Augenmuskelsyndrome dar, die auf obere Hirnstammläsionen hinwiesen.

Healtons Kriterien eines reversiblen, non-fokalen Syndroms als sprachlichen Denominatoren des Konzepts der hypertensiven Encephalopathie lassen also möglicherweise falsch negative Fälle entstehen, für die die Kriterien nicht sensitiv genug sind. Zwangsläufig er-

(1) Del Giudice, E. / Aircardi, J.
Atypical Aspects of Hypertensive Encephalopathy
in Childhood
in: Neuropädiatrie, 10, 1979, S. 150-157

weitert sich damit auch die Extension des Prädikators "hypertensive Encephalopathie", wenn die Geltung auch nur eines der Kriterien in Zweifel gezogen wird.

Einen schematischen Überblick über den Stellenwert der diagnostisch wichtigsten Kriterien in den Studien Healtons, Chesters und Del Giudices/Aircardis gibt die folgende Tabelle. Dabei ist zu beachten, daß die Tabelle keine empirischen Beobachtungen wiedergibt, sondern sprachliche Konventionen abbildet, die die Verwendungsweise des Begriffs "hypertensive Encephalopathie" regeln.

Tabelle 8

Notwendige Kriterien des Konzepts
der hypertensiven Encephalopathie

	Reversibilität bei hypotensiver Therapie	primär generalisierte neurolog. Symptomatik	maligne Hypertonie
Healton	- (?)	+	+
Chester	+ (-)	+	+
Del Giudice	+	-	+

Die Reversibilität betraf in der Studie Chesters nicht die fokalen neurologischen Ausfälle.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch die exemplarisch angeführten neueren Studien durch eine gleichsam "apriorische" Abgrenzung des Gegenstandsbereichs eine empirische Überprüfung der Gültigkeit der Kriterien erschweren, die sie der Abgrenzung zugrunde legen. Erst der Vergleich der Studien sowohl untereinander als auch mit den Ergebnissen pathogenetischer Forschung verdeutlicht die eingeschränkte Gültigkeit der unterlegten Abgrenzungskriterien und bestätigt die Vermutung Del Giudices und Aircardis, "that the spectrum of the neurological manifestations of acute hypertensive encephalopathy is broader than generally thought" (1)

(1) Del Giudice, E. / Aircardi, J.
a.a.o., S. 155

III. Zur Frage der empirischen Einheit des klinischen Erkrankungsbildes

1. Die neurologische Symptomatik

Als hauptsächliche Manifestationen der hypertensiven Encephalopathie nennt Ziegler (1)

1. Kopfschmerzen
2. Krampfanfälle
3. Sehstörungen retinalen oder corticalen Ursprungs
4. Bewußtseinsstörungen
5. Papillenödem
6. Hirnnervenparesen
7. EEG-Veränderungen

"The most striking feature" war jedoch für Oppenheimer und Fishberg das Bild generalisierter Krämpfe, das Patienten mit hypertensiver Encephalopathie boten (2). Zwischen dem Auftreten von Krampfanfällen und einem Anstieg des arteriellen Blutdruck stellten die Autoren einen zeitlichen Zusammenhang fest: In der Regel stieg der arterielle Blutdruck einige Tage vor den Krampfanfällen stark an, in manchen Fällen bis zu 50 mm Hg sowohl systolisch als auch diastolisch. Nach den Anfällen sank der arterielle Blutdruck wieder, freilich ebenfalls nicht immer. Auch Mc Alpines Beschreibung von "hypertensive cerebral attacks" schloß Krampfanfälle mit ein.

- (1) Ziegler, D. K.
Hypertensive vascular diseases of the brain
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology,
Vol. 11, Amsterdam 1972

- (2) Oppenheimer / Fishberg
a.a.o., S. 270

Die Anfallstypen bei hypertensiver Encephalopathie umfassen ein weites Spektrum: Es wurden primär generalisierte Anfälle, fokal motorische, fokal sensorische und psychomotorische Anfälle beschrieben (1).

Generalisierte motorische Krampfanfälle wurden in Healtons Studie bei drei Patienten beschrieben (60 %); in der Studie, die Del Giudice und Aircardi an vier Kindern mit hypertensiver Encephalopathie durchführten, konnten bei dreien generalisierte Krampfanfälle beobachtet werden. Chesters Studie hingegen beschreibt Krampfanfälle bei lediglich 5 Patienten (25 %). Damit war die Verteilung des Symptoms sogar bei der Gruppe Patienten mit nichtmaligner Hypertonie deutlicher ausgeprägt (40 %) als bei der Gruppe der Patienten mit hypertensiver Encephalopathie. Über einen höheren Anteil von Krampfanfällen bei hypertensiver Encephalopathie berichteten Jellinek et al. in einer älteren Studie (2). Bei allen vier von ihnen beschriebenen Fällen traten Krampfanfälle auf, die sich freilich mit einer Ausnahme fokal ausprägten.

Ziegler et al. konnten bei zwei der drei von ihnen als "possible True Hypertensive Encephalopathy" qualifizierten Fälle Krampfanfälle retrospektiv erfassen (3).

- (1) Ziegler, D. K.
a.a.o., 1972, S. 553
- (2) Jellinek, E. H.
Hypertensive Encephalopathy with Cortical Disorders
in Vision
in: Quarterly Journal of Medicine,
33, 1964, S. 239-256
- (3) Ziegler, D. K. et al.
a.a.o., 1965

Insgesamt lag die Inzidenz von berichteten Krampfanfällen bei hypertensiver Encephalopathie zwischen 25 % (Chester) und 100 % (Jellinek). Aussagen über die "wahre" Inzidenz lassen sich aus den in Tabelle 9 angeführten Daten nicht ableiten, u. a. aus Gründen selektiver Auswahlkriterien (Jellinek) der berichteten Fälle.

Darstellungen der h. E. verweisen in der Regel auf Kopfschmerz als initiales Symptom der h. E. (1). Bereits Oppenheimer und Fishberg beschrieben heftige Kopfschmerzen als häufigste Manifestationsform. Tatsächlich zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß Kopfschmerzen häufig, wenngleich offenbar nicht immer, Vorboten und Symptome der hypertensiven Encephalopathie sind. Gleichwohl schwanken die Angaben über den Zeitraum zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen und der Ausprägung des vollständigen Syndroms. So berichtet Heulton von einem Fall, in dem heftige Kopfschmerzen schon seit zwei Wochen vor dem Auftreten der weiteren neurologischen Symptomatik bestanden haben; in einem anderen Fall betrug die Zeit zwischen diesen beiden Ereignissen 1 Woche. Jellinek et al. berichteten, daß prodromale Kopfschmerzen mit unterschiedlicher Lokalisation zwei bis drei Tage der vollständigen klinischen Ausbildung des Krankheitsbildes vorhergingen.

75 % der von Chester angeführten Patienten gaben starke Kopfschmerzen an (2). In den Studien mit einer

(1) Gifford, R. W. / Westbrook, E.
a.a.o., S. 118

(2) Chester, E. M. et al.
a.a.o., S. 930

größeren Zahl an Fällen (Evans (1)), Chester (2), Jellinek (3), Healton (4)) schwanken die Angaben über starke Kopfschmerzen zwischen 60 % und 100 %.

Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma wurden bereits von Oppenheimer und Fishberg ebenfalls als zentrale Manifestationen der hypertensiven Encephalopathie beschrieben.

Reversible Syndrome i. S. von Funktionspsychosen (5) finden sich bei der Mehrzahl der Fälle von hypertensiver Encephalopathie. Angaben über ihre Häufigkeit schwanken zwischen 60 % und 100 %.

Auch hier ist wieder daran zu erinnern, daß dieses Kriterium von den Autoren in seinen logischen Voraussetzungen häufig nicht expliziert wird; so bleibt oft unklar, ob das, was als "Beschreibung" imponiert, nicht in Wahrheit lediglich "Definition" oder Selektionskriterium im Sinne des "case finding process" ist (6).

Das Problem, "how severe must mental change be before encephalopathy can be diagnosed" (7), läßt sich

- (1) Evans, H.
Hypertensive Encephalopathy in Nephritis
in: Lancet, 1933, S. 583-588
- (2) Chester, E. M. et al.
a.a.o.
- (3) Jellinek, E. H. et al.
a.a.o.
- (4) Healton, E. B.
a.a.o.
- (5) Scheid, W.
Lehrbuch der Neurologie
Stuttgart 1980, S. 262-267
- (6) Sadegh-Zadeh, K.
Krankheitsbegriffe und Nosologische Systeme
in: Metamed, 1, 1977, S. 4-41
- (7) Healton, E. B. et al.: a.a.o., S. 131

jedenfalls an Hand der in der Literatur beschriebenen Fälle nicht eindeutig lösen.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über klinisch dokumentierte Fälle von hypertensiver Encephalopathie und zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Studien. Zusätzlich ist noch angegeben, wann ein autoptischer Befund erhoben wurde.

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung der für die klinische Diagnose wichtigsten Symptome der hypertensiven Encephalopathie.

Die Bedeutung neurologischer Allgemeinveränderungen ist aus Tabelle 11 ersichtlich. Fokale neurologische Ausfälle bzw. Symptome ohne gleichzeitige Allgemeinveränderungen wurde für keinen der dokumentierten Fälle beschrieben. Hingegen sind in einer Reihe von Studien Fälle ohne fokale Zeichen oder Symptome dokumentiert.

Tabelle 9

	Zahl der dok. Fälle	Alter	Geschlecht	Autopsisch verifiziert
Evans (1933)	9	7-61 Jahre	4 m 5 w	1: kein path. Hirnbefund
Fentz (1962)	1	12 Jahre	m	-
Jellinek (1964)	4	12-39 Jahre	3 m 1 w	-
Ziegler (1965)	3	20-56 Jahre	2 m 1 w	1: kein path. Hirnbefund
van Vught (1976)	4	1 1/2-13 Jahre	2 m 2 w	-
Chester (1978)	20	27-65 Jahre	10 m 10 w	+
Del Giudice (1979)	4	5-17 Jahre	3 m 1 w	-
Miller (1981)	1	11 Jahre	w	-
Healton (1982)	5	32-48 Jahre	3 m 2 w	-

Tabelle 10

	Bewußtseinsstör. (Verwirrheits- zustand, Somnolenz, Stupor, Koma)	Neurologische Klinik starke, genera- lisierte Kopf- schmerzen	Krampfanfälle	Erbrechen	zentrale Pa- resen, Pyrami- denbahnzeichen
Evans (1933)	7 (78 %)	9 (100 %)	6 (67 %)	7 (78 %)	1 (12 %)
Fentz (1962)	1	1	1 (100 %)	n.b.	1
Jellinek (1964)	2 (50 %)	4 (100 %)	4 (100 %)	4 (100 %)	2 (50 %)
Ziegler (1965)	3 (100 %)	1 (33 %)	2 (66 %)		2 (66 %)
van Vught (1976)	3 (75 %)	2 (50 %)	3 (75 %)	2 (50 %)	3 (75 %)
Chester (1978)	19 (95 %)	15 (75 %)	5 (25 %)	n.B.	n.B.
Del Giudice (1979)	4 (100 %)	2 (50 %)	3 (75 %)	1 (25 %)	n.b.
Miller (1981)	1	n.b.	1 (100 %)	n.b.	n.b.
Healton (1982)	3 (60 %)	3 (60 %)	3 (60 %)	1 (20 %)	n.b.

Tabelle 11

	Ausschließlich neuro- log. Allgemeinver- änderungen	Fokale neurolo- gische Symptome oder Zeichen ohne Allgemeinverände- rungen	Fokale neurologische Symptome
Evans	4 : 44 %	-	corticale Sehstörung (5: 56 %)
Fentz	-	-	Hemiparese
Jellinek	-	-	corticale Sehstörung (4 : 100 %)
Ziegler	1 : 33 %	-	Facialisschwäche (2: 66 %)
van Vught	1 : 25 %	-	Hemiplegie (2 : 50 %)
Chester	?	-	Hemiparese, Nystagmus (8 : 40 %)
Del Giudice	2 : 50 %	-	Hirnnervenausfälle Nystagmus (2: 50 %)
Miller	1	-	-
Healton	5 (100 %)	-	-

?: ist aus den Angaben nicht ersichtlich

Die Erstbeschreibung der hypertensiven Encephalopathie durch Oppenheimer und Fishberg dokumentierte sowohl generalisierte als auch fokale reversible neurologische Zeichen und Symptome. Oppenheimer und Fishberg sahen fokale Symptome und Zeichen als wesentliche Bestandteile der hypertensiven Encephalopathie; Chester et al. beobachteten fokale neurologische Ausfälle bei acht Patienten (40 %): Es handelte sich um Hemiparesen (bei 7 Patienten) und Störungen der Augenbewegungen mit Nystagmus (bei einem Patient). Diese fokalen neurologischen Ausfälle traten in der Phase des Blutdruckanstiegs auf (1). Bei den meisten dieser Patienten blieb ein dauerhaftes fokales neurologisches Defizit auch nach ihrer stationären Entlassung bestehen.

Hingegen berichteten Healton et al. nicht in einem einzigen Fall von fokalen Symptomen (2).

Auf der anderen Seite läßt sich keine Fallbeschreibung mit ausschließlich fokaler Symptomatik nachweisen. Auch die von Del Giudice und Aivcardi (3) vorgelegten Fallbeschreibungen lassen trotz ausgeprägter fokaler Symptomatik und Zeichen keine neurologischen Allgemeinveränderungen vermissen. Über die Häufigkeit berichteter fokaler Symptome gibt Tabelle 11 Auskunft.

(1) Chester, E. M.
a.a.o., S. 930

(2) Healton, E. B.

(3) Del Giudice, E. / Aivcardi, J.
a.a.o.

Nach Gautier ist ein Unterscheidungskriterium zwischen hypertensiver Encephalopathie und maligner Hypertonie die Tatsache, daß bei hypertensiver Encephalopathie hypertone Augenfundusveränderungen häufig vermißt werden (1). Davidson sieht, im Gegensatz dazu, als erste funduskopische Zeichen der hypertensiven Encephalopathie Papillenödem und eine Engstellung der Arteriolen (2).

Jellinek et al (3) berichteten von vier Fällen, bei denen reversible Sehstörungen in Form von kortikalem Sehverlust (bei drei Patienten) bzw. Farbenblindheit (ein Patient) auftraten. Papillenödem oder Retinopathien waren in keinem Fall nachweisbar. Die Sehstörungen bildeten sich nach hypotensiver Therapie wieder zurück. Als morphologisches Substrat sieht Donaldson multiple Mikroinfarzierungen und Mikroblutungen mit Ödemen in der occipitalen grauen Substanz an (4).

Healton et al. kommen zu einem gleichsam seitenverkehrten Ergebnis: Bei allen fünf Patienten mit hypertensiver Encephalopathie waren Papillenödem, "cot-

- (1) Gautier, J. C.
Cerebral Ischaemia in Hypertension
in: Ross Russell
Cerebral Arterial Disease
London 1976, S. 190
- (2) Donaldson, J. A.
Neurology of Pregnancy
Philadelphia, 1978, S. 221
- (3) Jellinek, E. H. et al.
Hypertensive Encephalopathy with Cortical Disorders of Vision
in: Quarterly Journal of Medicine, 33, 1964, S. 239-256
- (4) Donaldson, J. A.
a.a.o., S. 219

ton wool"-Herde oder strichförmige Blutungen der Retina nachweisbar. Subjektive Sehstörungen berichteten die Autoren dagegen nur von einem Patienten (1).

In einer älteren kasuistischen Untersuchung über neun Patienten mit hypertensiver Encephalopathie berichtet Evans (2) über fünf Patienten mit Sehstörungen bis hin zu völliger Blindheit; bei drei von ihnen wurden Papillenödeme, Exsudate und Hämorrhagien festgestellt.

Einen deutlichen Unterschied der Verteilung von Sehstörungen ("blurred vision") bei Untersuchungs- und Kontrollgruppe konstatierten Chester et al. (3): Während 7 Patienten (35 %) mit hypertensiver Encephalopathie Beschwerden i. S. von Unscharfsehen angaben, fand sich dieses Symptom bei keinem der Patienten aus der Gruppe mit nichtmalignem Hochdruck. Der ophthalmoskopische Befund erbrachte noch größere Verteilungsdifferenzen: Papillenödeme (80 %), Cotton wool Herde (90 %), Blutungen (100 %) waren bei einer Mehrzahl der Patienten mit hypertensiver Encephalopathie, hingegen bei keinem Patienten aus der Gruppe der nicht-malignen Hypertoniker nachweisbar.

(1) Healton, E. H. et al.
a.a.o., S. 129

(2) Evans, H.
Hypertensive Encephalopathy in Nephritis
in: The Lancet, 1933
S. 583-588

(3) Chester, E. M.
a.a.o., S. 930

Die Differenzen, die sich aus den Studien Jellinskis einerseits, Healtons und Chesters andererseits ergeben, lassen sich möglicherweise aus Unterschieden der untersuchten Populationen erklären. Während Jellinek Patienten mit akuter Hypertonie beschreibt, bei denen es sich mit einer Ausnahme um Kinder handelt, sind die beiden anderen Studien an Patienten vorgenommen worden, bei denen die Dauer der bereits bestehenden Hypertonie unklar ist.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der vorliegenden Studien.

Tabelle 12

	Sehstörung ("blurred vision")	Cortical be- dingte Seh- störung	Papillenödem, "Cotton wool"- Herde, strichförmige Blutungen
Evans	5 (56 %)	5	3 (33 %)
Fentz	n.b.	n.b.	n.b.
Jellinek	-	3 (75 %)	-
Ziegler	2 (66 %)	n.b.	2 (66 %)
van Vught	n.b.	n.b.	2 (50 %)
Chester	7 (35 %)	n.b.	16-20 (80-100 %)
Del Giudice/ Aivcanrdi	1	n.b.	n.b.
Miller	n.b.	n.b.	n.b.
Healton	1 (20 %)	n.b.	5 (100 %)

n.b. = nicht berichtet;
- = Fehlen nachgewiesen

Abweichungen von einem definierenden Kriterium der hypertensiven Encephalopathie, nämlich der Reversibilität klinischer Symptome nach Blutdruckabfall, werden in einzelnen Untersuchungen beschrieben.

Über länger anhaltende Symptome bei zwei Fällen von hypertensiver Encephalopathie berichten van Vught et al (1). So wurden in dem Fall eines 1 1/2-jährigen Jungen mit anfänglichem RR von 240/140 mm Hg eine über drei Monate anhaltende geringgradige einseitige Abducensparese und ein positiver Babinski-Reflex beobachtet. In dem anderen Fall eines 8-jährigen Mädchens mit nephrogenem Hypertonus fielen eine mehrwöchige Bewußtseinsstörung und eine ebenfalls anhaltende Hemiplegie auf (2). Die Autoren werten diese lange Dauer, die mit dem Konzept einer funktionellen Gefäßschädigung schwer erklärbar sei, als Ausdruck cerebraler Ödeme (3).

Jellinek et al. beschrieben den Fall eines zwölfjährigen Jungen, bei dem sich als Restzustände eine sich nur langsam verbessernde Beeinträchtigung des intellektuellen Vermögens und eine Epilepsie einstellten (4).

Als Restzustand nach Eklampsie beschrieben Gaitz/Bamford eine persistierende spastische Schwäche der

- (1) van Vught, A. J. et al.
Hypertensive Encephalopathy in childhood-Diagnostic Problems
in: Neuropädiatrie, 7, 1976, S. 92-100
- (2) Ebenda, S. 98
- (3) Ebenda, S. 99
- (4) Jellinek, E. H. et al.
a.a.o., S. 247 f.

Beine mit diffuser Hyperreflexie, die die Autoren auf Infarzierungen nach prolongiertem Vasospasmus zurückführten. (1)

- (1) Gaitz, J. P. / Bamford, C. R.
Unusual Computed Tomographic Scan in Eclampsia
in: Arch. Neurol., 39, 1982, S. 66

2. Grundkrankheiten und Hypertonie

Als notwendiges Kriterium der akuten hypertensiven Encephalopathie gilt die "plötzlich, innerhalb von Minuten bis Stunden eintretende beträchtliche Blutdrucksteigerung" (1). Die meisten klinischen Studien dokumentieren nur den akuten arteriellen Blutdruck, geben aber keine präzise Auskunft über zuvor bestandene Druckwerte.

Dennoch wird beim Vergleich der Studien untereinander die Hypothese bestätigt, daß die hypertensive Encephalopathie bei umso höheren Druckwerten auftritt, je höher schon der basale Wert ist. Während sich aus den Angaben der Studien von Evans, Fentz und van Vught ein niedriges Druckniveau im akuten Stadium bei normalen Basalwerten ablesen läßt, beschreiben die Studien von Chester und Heaton eine bereits länger bestehende Hypertonie, auf die sich die hypertensive Encephalopathie erst bei höheren Druckwerten aufpfropft. Tabelle 13 gibt über die dokumentierten akuten Druckwerte und die Basal-Werte Auskunft.

(1) Rahn, K. H.
Therapie der Hochdruckkrise
in: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung
43, 1977, S. 132

Tabelle 13

<u>Blutdruckverhalten</u>			
	RR akut	RR basal	Dauer der basalen RR-Erhöhung
Evans	150/ 90	normal	-
	175/100	"	-
	180/100	"	-
akute Nephritis	210/105	"	-
	185/100	"	-
	190/120	o.Ang.	o.Ang.
	195/130	"	"
chron. Nephritis	240/170	"	"
	250/150	"	"
Fentz	140/105	120/ 80	-
Jellinek	200/150	o.Ang.	o.Ang.
	180/120	"	"
	220/148	normal	-
	140/ 90	o.Ang.	o.Ang.
Ziegler	220/160	o.Ang.	o.Ang.
	210/120	erhöht	10 Monate
	240/140	o.Ang.	o.Ang.
van Vught	150/110	130/ 65	o.Ang.
	160/120	o.Ang.	"
	220/170	"	"
	240/140	"	"
Chester	Diast.RR ≥ 130mm Hg	erhöht	3-6 Jahre
Del Diudice/ Aircardi	160/110	o.Ang.	o.Ang.
	210/100	chron.Hyp.	"
	200/140	o.Ang.	"
	170/110	"	"
Miller	170/130	110/ 80	-
Healton	200/150	160/110	≥ 3Jahre
	280/150	erhöht	≥ 4 "
	260/180	"	≥ 1 "
	230/170	"	≥ 3 "
	250/140	"	o.Ang.

Chester et al. (1) beschrieben für ihr Kollektiv einen typischen Verlauf des Blutdruckverhaltens. An eine erste Phase von 3-6 Jahren, in der leicht erhöhte Blutdruckwerte gemessen wurden und in der die meisten Patienten symptomfrei waren, schloß sich eine zweite Phase an, die sich mit diastolischen Druckwerten um 130 mm Hg ankündigte und in der Retinopathien (cotton-wool-Herde, Blutungen) und stark persistierende Kopfschmerzen auftraten. Sehstörungen ("blur-red vision"), Verwirrtheitszustände und Somnolenz waren in dieser Phase ebenfalls häufig. Diese Symptome konnten mit antihypertensiver Therapie erfolgreich behandelt werden. Fokale neurologische Symptome ließen sich bei 40 % (= 8 Patienten) identifizieren.

In der dritten Phase lag der Blutdruck erheblich über dem diastolischen Wert von 130 mm Hg, trotz fortgeführter antihypertensiver Therapie. Papillenödeme waren bei 80 % der Patienten nachweisbar. Neurologische Manifestationen zeigten sich in starken Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheitszuständen, und in wenigen Fällen in großen generalisierten Krampfanfällen. Auch in diesem Stadium konnte mit intensiver antihypertensiver Therapie eine Remission der neurologischen Symptomatik innerhalb von 72 Stunden erreicht werden. Gleichwohl wurden die Zustände der Remission immer kürzer und wurden schließlich von einer refraktären Periode abgelöst.

(1) Chester, E. M. et al.
a.a.O., S. 930

Diese Verlaufsbeschreibung ist freilich aus der Beobachtung von Fällen mit bereits chronisch erhöhten Druckwerten abgeleitet.

Diese Studie gibt darüber hinaus keine Auskunft über die Ursache der Hypertonie. Gleiches gilt auch für die Untersuchung Healtens. Die in diesen sowie in den anderen Studien beschriebenen Grundkrankheiten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 14

Grundkrankheiten

	Akute Nephritis	chronische Nephritis	Sonstige	Keine Angagen	Maligne Hypertonie nicht def. Ätiologie
Evans	7 (78 %)	2 (22 %)			
Fentz			1:Hyperparathyreodismus		
Jellinek	3 (75 %)		1:Nierenarterien-thrombose		
Ziegler	1: Nierenerkrankung		1:Schwangerschafts-toxämie 2 Jahre zuvor	1	
van Vught	2: membranoproliferative Glomerulonephritis		1:Immunopathie 1:Nephrotisches Syndrom		1 1 1 1 1
Chester					20 (100 %)
Del Giudice			1:Hypercalcämiebed. (25%)Nierenversagen 2:2.n.Nierentransplantation (50%) 1:Postoperativ		
Miller					
Healton					5 (100 %)

D. Zur Pathogenese der hypertensiven
Encephalopathie:
Vasospasmus oder "Breakthrough"?

I. Das Konzept des Vasospasmus (Byrom, Meyer, Rodda/Denny-Brwon, Dinsdale)

Die neueren Erklärungskonzepte zur Pathogenese der hypertensiven Enzephalopathie betonen im wesentlichen **zwei** Pathomechanismen, die bereits vor mehr als hundert Jahren Gegenstand kontroverser Theorien waren und dann von Volhard und Oppenheimer / Fishberg in klassischer Weise in zwei unterschiedliche Erklärungsansätze eingearbeitet wurden:

Einerseits den von Kussmaul und Tenner 1859 beschriebenen Mechanismus einer exzessiven Arteriolen-Konstriktion, andererseits den Mechanismus einer exzessiven Dilatation der Arteriolen, wie ihn Traube 1871 beschrieben hatte.

In der Tradition dieser beiden Erklärungsansätze stehen auch die neueren Untersuchungen, wobei derzeit die Traube'sche Theorie in Gestalt des "Breakthrough"-Konzepts auf größere Zustimmung trifft. In den grundlegenden Arbeiten Byroms findet sich geradezu paradigmatisch die Kontroverse dieser beiden Ansätze: Während Byrom zunächst auf der Basis der Ergebnisse seiner experimentellen Untersuchungen an Ratten das Vasospasmus-Konzept für gültig erklärte (1), betonte er später die Bedeutung der Gefäßdilatation (2).

Byroms experimentelle Untersuchungen an Ratten, bei denen er durch Ausschaltung der rechten Niere und Anbringung einer modifizierten Goldblatt Klammer an die linke Nierenarterie einen stark ausgeprägten Hypertonus erzeugte, führten ihn zu der Überzeugung, daß die cerebralen Symptome der akuten hyperten-

- (1) Byrom, F. B.
The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its
relation to the malignant phase of hypertension
in: Lancet, 1954, 11, S. 201-211
- (2) Byrom, F. B.
The Hypertensive Vascular Crisis
London 1969

siven Encephalopathie Ausdruck einer akuten cerebralen Anämie seien, von der weniger das Endothel der Kapillaren als die Neurone betroffen sind (1).

Diese Anämie ist letztlich das Resultat einer Ischämie als Folge eines Spasmus. In dieser Sicht entsteht das Ödem auf dem Boden lokaler Steigerungen der Kapillären Permeabilität im Gefolge eines arteriellen Spasmus, nicht aber als Resultat einer Gefäßwanddilatation bei arteriellen Drucksteigerungen mit einer konsekutiven Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks (Traube).

Wenn der Blutdruck extrem hohe Werte erreichte, entwickelten die Ratten nach Perioden, die zwischen Tagen und Monaten andauerten, cerebrale Symptome wie Krampfanfälle, Myoklonien, Hemi- und Paraplegien, Apathie bis hin zum Koma. Spontane Remissionen erfolgten in 30 % der Attacken.

Byrom konnte durch ein kronielles Fenster, das angelegt wurde, die arteriellen Gefäßverhältnisse unter verschiedenen Bedingungen beobachten. Im Zustand der hypertensiven Encephalopathie zeigten die kleineren Zerebralarterien typische uniforme Verengungen, die zwar weit verbreitet, aber dennoch nur unregelmäßig auftraten. Bei den größeren Cerebralarterien wurden Gefäßabschnitte mit kontrahierten Arterien von Regionen abgelöst, die normale oder dilatierte Gefäße aufwiesen (2). Dieses Bild von alternierender Vaskonstriktion und Vasodilatation wurde unter dem Begriff des "sausage-string pattern" bekannt. Die Segmente mit Gefäßengstellungen interpretierte Byrom als Vasospasmus.

(1) Byrom, F. B.
a.a.o., 1954, S. 210

(2) Ebenda, S. 207

Der Vasospasmus, der bei starker Hypertonie auftritt, ist eine direkte lokale Reaktion auf den physikalischen Druck, der von der exzessiven arteriellen Gefäßspannung herrührt (1). Er tritt dann auf, wenn der Bayliss-Reflex nicht mehr zu einer diffusen physiologischen Vasokonstriktion führt, sondern in einen unkontrollierten fokalen Spasmus mündet. Am Übergang der physiologischen diffusen Vasokonstriktion zum pathologischen lokalen Gefäßspasmus verläuft die Trennungslinie von benigner und malignen Hochdruckphase (2).

Encephalopathie und fokale arterielle Neurosen sind im Byröms Konzept Ausdruck von Zirkulationsstörungen, deren Wirkung von der Intensität, der Dauer, der Lokalisation und dem Ausmaß des Spasmus abhängt. In Abhängigkeit von diesen Variablen resultieren:

1. transitorische Funktionsstörungen
2. erhöhte Kapillarpermeabilität mit angrenzenden fokalen Ödemen
3. lokale Nekrosen der arteriellen Gefäßwände und/oder des Gewebes (3).

Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke konnte Byrom mit Hilfe der Injektion von Trypan-Blau sichtbar machen. Die anfärbbaren Areale des cerebralen Gewebes enthielten eine höhere Wassermenge als das Kontrollgewebe, d. h. sie waren ödematös.

(1) Ebenda, S. 205

(2) Ebenda, S. 210

(3) Ebenda, S. 211

Eine Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bei akuter Hypertonie wurde in experimentellen Studien später auch von anderen Autoren beobachtet (1). Umstritten war dabei nicht die Tatsache der Permeabilitätsänderung; umstritten waren ihre Mechanismen (2).

Das Kriterium der Reversibilität betrifft nach Byrom nur die klinische Symptomatik, nicht aber notwendigerweise die morphologischen Läsionen bei hypertensiver Encephalopathie. Zwar lassen sich die akut auftretenden cerebralen Symptome in seiner Sicht nicht durch strukturelle morphologische Veränderungen erklären, sondern nur auf funktionelle Gefäßveränderungen beziehen (3); gleichwohl ließen sich bei mehr als der Hälfte der untersuchten Ratten auch strukturelle Läsionen nachweisen, nämlich:

1. fokale Nekrosen terminaler oder mittelgroßer Arterien
2. Infarkte mit einem Durchmesser von 1-3 mm
3. Größere Hämorrhagien, die entweder lokal begrenzt waren oder sich bis ins Ventrikelsystem ausdehnen.

- (1) -Dinsdale, H. B.
Hypertensive Cerebral Mikroinfarction and Cerebrovascular Reactivity
in: Europ. Neurol., 6, 1971/72, S. 29-33
- Dinsdale, H. G. et al.
Cerebral blood flow in acute hypertension
in: Arch. Neurol., 31, 1974
- Hansson, H. A. et al.
Ultrastructural studies on cerebrovascular permeability in acute hypertension
in: Acta Neuropath., 32, 1975, S. 187-198
- Johannsson, B. et al.
The effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers
in: Acta Neuropath., 16, 1970, S. 117 f.
- (2) Dinsdale, H. B. et al.
Cerebral Consequences of Acute and Chronic Hypertension An Overview
in: Clinical & Investigative Medicine, Vol, 1, 1978, S.183
- (3) Ebenda, S. 203

4. Kapilläre Hämorrhagien
5. Zeichen cerebraler Ödeme (Erweiterung der perivaskulären Räume).

Zwischen diesen morphologischen Veränderungen und den klinischen cerebralen Erscheinungen bestand keine Korrelation.

Chronische hypertensive Encephalopathie nennt Byrom einen Zustand, der durch cerebrale Ödeme bei maligner Hypertonie unterhalten wird (1). Obwohl Byrom diese chronische Form der hypertensiven Encephalopathie experimentell an Ratten nicht identifizieren konnte, sieht er im pathologisch-anatomischen Befund fokaler cerebraler Nekrosen von Arterien und Arteriolen, wie sie sich bei maligner Hypertonie nachweisen lassen, einen Hinweis auf ein "Sustained cerebral edema" als morphologische Grundlage einer chronischen hypertensiven Encephalopathie. Die Tatsache, daß er in seinen Untersuchungen an Ratten cerebrale Ödeme nur bei akuten Attacken beobachten konnte, führte er auf die bei Ratten viel größere Mortalität und Anfälligkeit des Hirns auf Ödeme zurück.

Adachi et al. konnten nachweisen (2), daß bei hypertensiven Individuen die tiefe weiße Substanz als der Teil des Hirns, der durch cerebrale Ödeme besonders affiziert wird, mehr Wasser enthielt als bei normotensiven Individuen. Sie bestätigten damit Byroms Vermutung, daß bei hypertensiven

(1) Ebenda, S. 210

(2) Adachi, M. et al.
Hypertensive disease and cerebral oedema
in: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 29, 1966
S. 451-455

Patienten cerebrale Ödeme mit weit größerer Häufigkeit und Stärke auftreten als bei normotensiven Individuen. Die pathogenetische Bedeutung dieses Befundes konnten sie freilich nicht entschlüsseln.

Gestützt auf Byroms experimentelle Untersuchungen galt die akute Verminderung des cerebralen Blutflusses als Folge einer akuten Zunahme der cerebralen Vaskonstriktion lange als der pathogenetische Schlüssel zum Verständnis der hypertensiven Encephalopathie (1) und bestimmte auch das therapeutische Konzept: So zog Fazekas aus der Tatsache der Vaskonstriktion der Arteriolen als pathogenetisch ausschlaggebend dem Mechanismus bei hypertensiver Encephalopathie die therapeutische Konsequenz der Applikation von 5 % Kohlendioxid (2).

Das Konzept des cerebralen Vasospasmus wurde ebenfalls von Meyer et al. in einer Reihe von Tierexperimenten überprüft (3). Anders als von Byrom wurde von diesen

- (1) Finnerty, F. A.
 - Hypertensive encephalopathy
 - in: American Heart Journal, 75, 1968, S. 559-563
 - Hypertensive encephalopathy
 - in: Amer. J. Med., 52, 1972, S. 672-678
- (2) Fazekas, J. F.
 - Cerebrovascular Consequences of Hypertension
 - in: American Journal of Cardiology, 17, 1966, S. 608-611
- (3) -Meyer, J. S. et al.
 - Pathogenesis of cerebral vasospasm in hypertensive encephalopathy
 - I. Effects of acute increases in intraluminal blood pressure on pial blood flow
 - in: Neurology, 10, 1960, S. 735
 - II. The nature of increased irritability of smooth muscle of pial arterioles in renal hypertension
 - in: Neurology, 10, 1960, S. 859

Forschern der cerebralkuläre Hochdruck durch eine Klammer erzeugt, die an der thorakalen Aorta angelegt wurde.

Der segmentale Spasmus der Arteriolen, wie ihn Byrom beobachtete, konnte in diesen Experimenten nicht identifiziert werden.

Die Autoren ~~kommen zu dem Ergebnis~~, daß cerebrovaskulärer Hochdruck allein keinen Vasospasmus erzeugt. Sie postulieren daher einen zusätzlichen Faktor, der die glatte Muskulatur der cerebralen Arterien irritiert. Bei Katzen mit einem renalen Hochdruck war zudem die Vasokonstriktion ausgeprägter als bei den Tieren, mit "mechanisch" induziertem Hochdruck.

Die cerebralen Dysfunktionen sind in der Sicht der Autoren Folge der ischämischen cerebralen Hypoxie, die sowohl mit einer überproportionalen Arteriolenkonstriktion als auch mit einer erhöhten Filtration verbunden ist. Beide Mechanismen führen zu Ödemen.

Meyer et al. bezogen in die experimentelle Durchführung und die Interpretation ihrer Ergebnisse auch das Cushing'sche Erklärungsmodell ein, das die Gefäßkonstriktion als Folge einer Hirnschwellung und Kompression ansah (1). Diese Möglichkeit schlossen sie aus, indem sie z. T. den Schädel entfernten; Gefäßkonstriktionen während einer Blutdrucksteigerung traten dennoch auf.

(1) Meyer, J. S. et al.
a.a.o., S. 739

Gleichwohl konnten sie in einigen Fällen beobachten, daß der sog. Cushing Effekt (1) zu einem circulus vitiosus beitrug, der von einer initialen Blutdrucksteigerung über eine Arteriolenkonstriktion, Hirnschwellung, Anstieg des cerebrospinalen Drucks und Abnahme des Blutflusses zu einer Kompression der Gefäße führte, die ihrerseits über eine offensichtliche Ischämie des Vasomotorenzentrums bei gesteigertem intracraniellem Druck in eine erneute Blutdrucksteigerung mündete (2).

Auch die Untersuchungen von Rodda und Denny-Brown (3) bestätigten die Beobachtung Byroms, daß der Vasospasmus die Gefäßkonstriktion begleitet. Rodda und Denny-Brown stellten fest, daß die segmentale Vasokonstriktion umso stärker war, je höher der Blutdruck war; sie fanden weiter, daß intermittierende schnelle Blutdruckanstiege einen stärkeren Vasospasmus erzeugten als eine konstant langsame Druckerhöhung. Der Gefäßspasmus blieb teilweise auch noch nach einem Blutdruckabfall bestehen.

(1) -Cushing, H.

The blood pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage

in: Amer. J. Med. Sci., 125, 1903, S. 1017

-Tyler, H. R. / Dawson, D.

Hypertension and its Relation to the Nervous System
in: Annals of Internal Medicine, 55, 1961, S. 687

(2) Meyer, J. S. et al.
a.a.o., S. 741

(3) Rodda, R. / Denny-Brown, D.

The cerebral arterioles in experimental hypertension

I. The nature of arteriolar constriction and its effects on the collateral circulation

in: Amer. J. Path., 49, 1966, S. 53-76

Dinsdale et al. (1) berichteten von Experimenten an Hasen, bei denen mit Angiotensin für eine durchschnittliche Dauer von 12,5 min. ein mittlerer systolischer Wert von 214 mm Hg erzeugt wurde. Die beobachtbaren ischämischen Läsionen des Hirns waren mit der erreichten Höhe des Blutdruckanstiegs positiv korreliert. Der Vasospasmus der oberflächlichen Cerebralarterien blieb auch nach dem Blutdruckanfall längere Zeit weiter bestehen. Gleichwohl konnten die Autoren keine Korrelation zwischen Vasospasmus einerseits und Dauer und Höhe der Hypertonie andererseits feststellen.

In einer späteren Studie, die den cerebralen Blutfluß während akuter Hypertonie zum Gegenstand hatte, fanden Dinsdale et al. (2), daß in den Arealen, in denen die Blut-Hirn-Schranke gestört war und ischämische Läsionen auftraten, auch der cerebrale Blutfluß reduziert war. Areale verminderten Blutflusses waren fünf Minuten nach Erreichen des maximalen systolischen Blutdrucks besonders häufig, sie traten aber auch zum Zeitpunkt des höchsten Blutdrucks auf. Sie blieben bis zu 60 Minuten nach Erreichen der Druck-Spitzenwerte bestehen. Diese Areale waren vor allem in den arteriellen Grenzzonen lokalisiert. Für die Tatsache, daß diese für Hypotonie typische Lokalisation der ischämischen Läsionen auch bei Hypertonie beobachtet wurde, konnten die Autoren keine Erklärung liefern.

Die Autoren konnten zum Zeitpunkt des maximalen systolischen Blutdrucks auch eine Hyperperfusion beobachten.

- (1) Dinsdale, H. B. et al.
Hypertensive Cerebral Microinfarction and Cerebrovascular Reactivity
in: Europ. Neurol., 6, 1971/72, S. 29-33
- (2) Dinsdale, H. B.
Cerebral Blood Flow in Acute Hypertension
in: Arch. Neurol., 31, 1974, S. 80-87

Dinsdale et al. ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluß, daß sowohl Vasodilatation als auch Vaskonstriktion bei akutem Blutdruckanstieg auftreten; gleichwohl machen sie die Vaskonstriktion für die Ödeme verantwortlich, die in den Grenzzonen entstehen.

Diese Position wurde von der Arbeitsgruppe um Dinsdale später revidiert (1). Da die Blut-Hirn-Schranke nach einer Periode der Ischämie für einige Stunden noch intakt bleibt (2) kann die Ischämie nicht die Erklärung für die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke in der o.g. Untersuchung sein.

Die pathogenetische Bedeutung des cerebralen Ödems bei hypertensiver Encephalopathie bleibt im Erklärungsmodell der Vasospasmus-Theorie unklar: Von den Verfechtern dieses Konzepts wurde das häufige Fehlen von Ödemen im pathologischen Befund ebenso hervorgehoben (3) wie die Tatsache, daß Hirnödeme bei anderen Erkrankungen nicht zu den Symptomen führen, wie sie für die hypertensive Encephalopathie typisch sind. In dieser Sicht sind Ödeme "a by-product of the pathological process and not the cause of the symptoms" (4).

- (1) Nag, S. / Robertson, D. / Dinsdale, H. B.
Cerebral Cortical Changes in Acute Experimental Hypertension
in: Laboratory Investigation, 36, 1977, S. 150-160
- (2) Hossmann, K. A. / Olsson, Y.
Influence of ischemia on the passage of protein tracers across capillaries in certain blood-brain barrier injuries
in: Acta neuropath., 18, 1971, S. 113
- (3) Finnerty, F. A.
Hypertensive encephalopathy. In: American Journal of Medicine, 52, 1972, S. 673
- (4) Brain, / Walton, J. N.
Diseases of the Nervous System
London 1969, S. 307

In einer kritischen Bewertung der bis dato durchgeführten Studien zur Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie kommt dagegen Ziegler zu dem Ergebnis, daß "probably more evidence has accumulated as to the importance of cerebral edema than of cerebral vasospasm, in recent decades" (1).

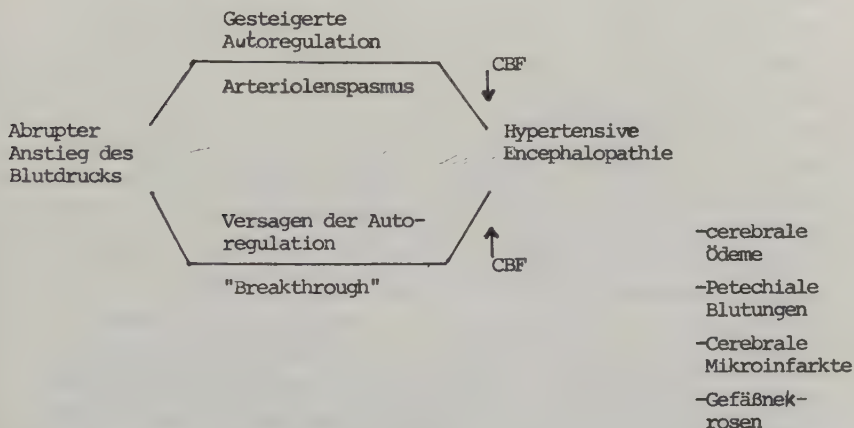
- (1) Ziegler, D. K.
Hypertensive vascular diseases of the brain
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology, Vol. 11
Amsterdam 1972, S. 572

II. Das Erklärungskonzept der durchbrochenen
Autoregulation: Darstellung neuerer tier-
und humanexperimenteller Ergebnisse

Im Spektrum der neueren Untersuchungen postulierte lediglich die Arbeitsgruppe um Dinsdale einen hypertensiven Vasospasmus mit akuter, fokaler Ischämie. Die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen kommt dagegen zu dem Ergebnis, daß die Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie nicht über eine vasospastisch bedingte Ischämie, sondern über eine abnorm hohe cerebrale Perfusion verläuft. Den Unterschied der beiden Positionen haben Skinhoj und Strandgaard pointiert dargestellt: "On this interpretation (Byroms Vasospasmuskonzept von 1954, R. N.) the segmental narrowing is pathological and the dilatation in between is normal. Theretically the opposite could as well be true - vasoconstriction is the maximal attempt of autoregulation and dilatation is failing of compensatory mechanisms." (1)

(1) Skinhoj, E. / Strandgaard, S.
Pathogenesis of hypertensive encephalopathy
in: Lancet, 1973, S. 461-462

Einen Überblick über die beiden Konzepte zur Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie liefert das folgende Schema (1):



Einer der ersten Anstöße für das "Breakthrough"-Konzept entstand im Rahmen der Studien Gieses, der demonstrierte, daß kolloidaler Kohlenstoff während eines induzierten Hochdrucks die dilatierten Segmente, nicht aber die kontrahierten Segmente zu penetrieren vermochte (2).

- (1) Giffard, R. W. / Westbrook, E.
Hypertensive Encephalopathy: Mechanisms, Clinical Features and Treatment
in: Progress in Cardiovascular Diseases, 17, 1974, S.116
- (2) Giese, J.
Acute hypertensive vascular disease
in: Acta Path. Scand., 62, 1964, S.497-515

Die Arbeitshypothese einer Reihe neuer Studien sieht denn auch die engen Segmente des "sausage-string pattern" nicht als vasospastisch an, sondern als normale autoregulatorische Vasokonstriktion, während die von Byrom als normal gedeuteten Segmente nunmehr als dilatatiert gelten (1). Byrom selbst sieht in seiner späteren Studie in den fokal entstandenen und sich ausbreitenden Ödemen besonders des Cortex die Ursache der encephalopathischen Symptome (2). Die Entstehung des Hirnödems wurde von Byrom (3) als Filtration durch die Arteriolenwand aufgefaßt, "namely that overstretching severe enough to cause frank leakage must also convert the dilated vessel, dead or live, into an ultrafilter membrane which lets watery fluid through into the tissues and at the same time retains plasma protein progressively in its meshes" (4). Gleichwohl konstatiert auch Byrom mangelnde Kenntnisse über die einzelnen Mechanismen der cerebralen Ödemgenese: "To sum up it is still far from clear exactly how high blood pressure

- (1) Fujishima, M. et al.
Effects of Acute Hypertension on Brain Metabolism
in Normotensive, Renovascular Hypertensive and
Spontaneously Hypertensive Rats
in: Stroke, 9, 1978, S. 349
- (2) Byrom, F. B.
The Hypertensive Vascular Crisis. London 1969, S.88
- (3) Byrom, F. B.
The Hypertensive Vascular Crisis
London 1969
- (4) Ebenda, S.83

causes focal cerebral oedema. There is very strong indirect evidence that the essential abnormality is local overstretching of weaker parts of the terminal arterial tree, permitting plasma-like fluid to escape into and through the vessel wall and at the same time killing the medial muscle. But the accumulating fluid is not homogeneous and suggests a more complex change embracing frank leakage, filtration and ultrafiltration at the arteriolar level and in the capillary bed, and perhaps aggravated at first by the non specific local swelling which accompanies any local trauma and by secondary compression of capillaries. The contribution of the observed focal arterial constriction to this complex picture is "uncertain" (1).

In einer Vielzahl von Untersuchungen, die sich seit Byroms Monographie den Fragen der Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie, da Entstehung der fokalen cerebralen Ödems und der Rolle der cerebralen Gefäßautoregulation angenommen haben, wurde dieser Ansatz Byroms weiterverfolgt.

(1) Ebenda, S. 84

Die Autoregulation der cerebralen Zirkulation ist ein Mechanismus auf der Ebene der Arteriolen, der eine konstante cerebrale Blutversorgung während Blutdruckänderungen gewährleistet, indem sich die Gefäße bei Blutdruckerhöhung verengen und bei Drucksenkung erweitern. Die Untersuchungen von Symon et al. (1) zeigen, daß die Latenz der autoregulatorischen Reaktionen auf Blutdruckänderungen nur bis zu 15 sec. beträgt. Die Grenzen, innerhalb derer die Autoregulation diese Funktion erfüllt, hängen vom Grundtonus ab; sie sind bei Hypertonikern zu höheren Werten hin verschoben (2). Das Phänomen des Durchbruchs durch die obere Grenze der Autoregulation mit konsekutiver Hyperperfusion wird von einer überwiegenden Mehrzahl der Forscher als erster Schritt in der Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie angesehen.

"Breakthrough" der Autoregulation meint dabei das Versagen der glatten Gefäßmuskulatur, dem akuten Blutdruckanstieg gegenzuwirken (3).

- .
- (1) Symon, L. et al.
On the Myogenic Nature of the Autoregulatory Mechanism in the Cerebral Circulation
in: Eur. Neurol., 6, 1971/72, S. 11-18
 - (2) Strandgaard, S. et al.
Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension
in: British Medical Journal, 1973, S. 507-510
 - (3) Auer, L.
The Sausage-String Phenomenon in Acutely Induced Hypertension
- Arguments Against the Vasospasm Theory in the Pathogenesis of Acute Hypertensive Encephalopathy
in: Eur. Neurol., 17, 1978, S. 166

In Experimenten an Hunden konnten Ekström-Jodal et al. einen Anstieg des CBF bei einem sehr hohen arteriellen Blutdruck nachweisen (1). Dabei erwies sich die obere Grenze der Autoregulation als abhängig von der gleichzeitig bestehenden Hyperkapnie. Während im Zustand der Normokapnie die Autoregulation auch bei äußerst hohen mittleren arteriellen Druckwerten intakt blieb und den Blutdruck konstant halten konnte, lag bei Hyperkapnie die Grenze der Autoregulation bei niedrigeren Werten. Der Zusammenhang von mittlerem arteriellem Blutdruck und CBF wurde auch humanexperimentell untersucht.

In einer Untersuchung über Änderungen des cerebralen Blutflusses in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Blutdruck konnten Strandgaard et al. bei vier von insgesamt zehn Patienten eine solche obere Grenze der Autoregulation dokumentieren²⁾. Jenseits dieser Grenze eines bestimmten mittleren arteriellen Blutdrucks nahm der cerebrale Blutfluß rapide zu. Für die drei hypertensiven Patienten lag diese Grenze höher als für den normotensiven Patienten. Symptome der hypertensiven Encephalopathie zeigte keiner der Patienten.

- (1) Ekström-Jodal, B. et al.
Cerebral Blood Flow Autoregulation at High Arterial Pressures and Different Levels of Carbon Dioxide Tension in Dogs
in: Europ. Neurol., 6, 1971/72, S. 6-10
- (2) Strandgaard, S. et al.
Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension
in: British Medical Journal, 1975, S. 507-510

Der Punkt, an dem das "breakthrough"-Phänomen bei normotensiven Menschen auftritt, wird von Jones et al. mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von 130 bis 140 mm Hg angegeben (1). Als Ursache für die Verschiebung der Grenzen der Autoregulation nach oben bei Hypertonikern wird die Mediahypertrophie der Arteriolen angesehen.

Bei Menschen wurden in einer Reihe von weiteren Studien Steigerungen des CBF bei Druckwerten beobachtet, die die obere Grenze der Autoregulation überschritten. Durch schrittweise Erhöhung des Blutdrucks mit Angiotensin-Infusionen und gleichzeitiger Messung des CBF konnten in einer Studie von Skonhoj und Strandgaard die Druckwerte bestimmt werden, bei denen der Durchbruch durch die Autoregulation erfolgte und der CBF anstieg (2). Die erste Stufe in der Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie ist in dieser Sicht eine Dekompensation der normalen cerebralen Autoregulation mit konsekutiver Hyperperfusion und Hirnödem. Die Grenze, an der eine derartige Dekompensation auftritt, ist dabei u. a. abhängig vom Säure-Basen Gleichgewicht des Hirns.

- (1)-Jones, J. V. et al.
Hypertension and the Cerebral Circulation
in: Scot. med. J., 21, 1976, S. 103
- Skinhoj, F. / Strandgaard, S.
Pathogenesis of hypertensive encephalopathy
in: Lancet, 1973, S. 461-462
- (2) Skonhoj, F. / Strandgaard, S.
Pathogenesis of hypertensive encephalopathy
in: Lancet, 1973, S. 461-462

Mc Henry et al. (1) konnten das Konzept der durchbrochenen Autoregulation ebenfalls durch Messungen der Hirndurchblutung in mehreren Hirnregionen bei 16 Patienten bestätigen: Bei akuter Druckerhöhung stieg die Hirndurchblutung stets an.

Tierexperimente gaben die Möglichkeit, nicht nur Durchblutungsänderungen zu bestimmen, sondern auch die Reaktionen der Gefäße auf akute Druckerhöhungen direkt zu beobachten. In der Regel konnten dabei freilich nur die oberflächlichen Pia-Gefäße untersucht werden. Methodische Kritik an diesem Verfahren und theoretische Kritik der Aussagen, die aus den Ergebnissen im Hinblick auf die Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie abgeleitet wurden wurde vor allem von der Arbeitsgruppe um Dinsdale und Nag geäußert (2). Sie machen geltend, daß nicht die oberflächlichen Pia-Gefäße zum Ausgangspunkt "for speculation about mechanisms causing hypertensive encephalopathy" (3) genommen werden sollten, sondern daß die Reaktion der tiefen intracerebralen Gefäße Gegenstand pathogenetisch orientierter Untersuchungen sein sollte.

- (1) Mc Henry, L. C. et al.
Cerebral Autoregulation in Man
in: Stroke, 5, 1974, S. 695-706
- (2) Dinsdale, H. B.
Cerebral Consequences of Acute and Chronic Hypertension: An Overview
in: Clinical & Investigative Medicine, Vol. 1, 1978
S. 181-190
- (3) Ebenda, S. 183

Gleichwohl liefern diese tierexperimentellen Studien die Stütze für das derzeit von der Mehrzahl der Forscher anerkannte Erklärungsmodell der Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie.

Farrar et al. untersuchten experimentell an Katzen das Verhältnis von Vasodilatation und cerebralem Blutfluß, wobei das Sausage string Phänomen direkt beobachtet werden konnte. Um dem Einwand zu begegnen, daß mögliche minderdurchblutete Areale verborgen bleiben könnten, korrelierten die Autoren Änderungen des Arterioldurchmessers mit dem lokalen cerebralen Blutfluß.⁽¹⁾

Das Sausage string Phänomen trat bei allen fünf Tieren erst bei einem durchschnittlich arteriellen Druck auf, der 170 mm Hg überschritt. Eine Vasokonstriktion nahm kontinuierlich zwischen dem Ausgangswert des Blutdrucks und 160 mm Hg zu. Mit dem Auftreten von Sausage string Segmenten verengten sich die Gefäße nicht mehr und wenn der durchschnittliche arterielle Druck auf Werte » 180 mm Hg gesteigert wurde, war in ehemals kontrahierten Segmenten eine Vasodilatation zu beobachten. Das Sausage string Phänomen resultierte mithin aus der Vasodilatation.

Der cerebrale Blutfluß blieb zwischen den durchschnittlichen arteriellen Blutdruckwerten von 85 bis

(1) Farrar, J. K. et al.
Evidence against cerebral vasospasms during acutely induced hypertension
in: Brain Res., 104, 1976, S. 176-180

165 mm Hg konstant. Bei einer weiteren Druckerhöhung nahm auch der CBF weiter zu. Diese Erhöhung des CBF ging in der Mehrzahl der Fälle dem Auftreten von Sausage string Phänomenen voraus. Bei hohen Druckwerten ging ein starker Zuwachs des CBS mit einer generalisierten Vasodilatation einher.

Auer konnte in Experimenten an Katzen, bei denen ebenfalls direkt die Mikrocirculation der Pia während induziertem Blutdruckanstieg beobachtet wurde, die Hypothese bestätigen, daß Extravasation als Folge eines akuten Blutdruckanstiegs nicht durch Ischämie bedingt ist, sondern die Folge eines hohen Filtrationsdrucks ist. Die Vasokonstriktion, die im Verlaufe des Blutdruckanstiegs auftritt, interpretierte Auer als normale Autoregulation und nicht als Spasmus. Durch vergleichende Messungen der engen Segmente des Sausage string Phänomens und der Gefäße, die sich während einer Hypertonie diffus kontrahierten, konnte er demonstrieren, daß die ersten nicht stärker verengt waren.

In einer Studie, in der Strandgaard et al. die Folgen einer akuten Hypertonie auf die Autoregulation der Gefäße an acht Affen untersuchten (2), stellten die

- (1) Auer, L.
The Sausage string Phenomenon in Acutely Induced Hypertension-Arguments Against the Vasospasm Theory in the Pathogenesis of Acute Hypertensive Encephalopathy
in: Eur. Neurol., 17, 1978, S. 166-173
- (2) Strandgaard, S. et al.
Studies on the cerebral Circulation of the Baboon in Acutely Induced Hypertension
in: Stroke, 7, 1976, S. 287-290

Autoren fest, daß der cerebrale Blutfluß bei den Tieren wieder auf die Normalwerte zurückging, bei denen die obere Grenze der Autoregulation nur für kurze Zeit, nämlich 10 bis 50 Minuten, durchbrochen wurde; bei den Tieren jedoch, die für längere Zeit (60 - 114 Min.) einem Blutdruck ausgesetzt waren, der die obere Grenze der Autoregulation überschritt, blieb eine cerebrale Hyperämie auch nach Senkung des Blutdruck auf Normalwerte bestehen. Gottstein sieht in Gefäßwanddehnung den Mechanismus, durch den die Blut-Hirn Schranke aufgehoben wird (1).

Die von Byrom, Rodda und Denny-Brown sowie von Dinsdale verfochtene These, daß cerebrale Permeabilitätsveränderungen bei akuter Hypertonie auf Ischämie als Folge einer fokalen Vasokonstriktion zurückzuführen seien, wurde von Häggendal und Johannsson ebenfalls nicht bestätigt (2). Ihre Untersuchungen, die sie an Katzen durchführten, stützten die These, daß die Blut-Hirn Schranke von einem abrupten Anstieg des arteriellen Drucks auf mechanische Weise geschädigt wird, wobei sie diese Schädigung morphologisch in einer Unterbrechnung der "tight junctions" der Endothelzellen vermuteten (3). Die Autoren untersuchten zwei Gruppen von Katzen;

- (1) Gottstein, U.
Zerebrale Hämodynamik bei arteriellem Hochdruck und Hochdruckkrise sowie unter dem Einfluß therapeutischer Blutdrucksenkung
in: Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg., 43, 1977, S. 64
- (2) Häggendal, E. / Johannsson, B.
Pathophysiological Aspects of the Blood Brain Change in Acute Arterial Hypertension
in: Europ. Neurol, 6, 1971/72, S. 24-28
- (3) Giacomelli, F. et al.
The cellular pathology of experimental hypertension V. Increased permeability of cerebral arterial vessels
in: Amer. J. Path., 59, 1970, S. 133-159

während in der ersten Gruppe ein rapider Druckanstieg induziert wurde, wurde bei der zweiten Gruppe der Druckanstieg schrittweise herbeigeführt, wobei jeder einzelne Druckanstieg weniger als 40 mm Hg betrug. In der ersten Gruppe wurde die Autoregulation erst verzögert wirksam, nachdem die Cerebralgefäße bereits einem extrem hohen intraluminalen Druck ausgesetzt waren. In der zweiten Gruppe waren die Gefäße vor den großen Druckveränderungen geschützt, da die autoregulatorische Vasokonstriktion nach jedem schrittweisen Anstieg zunahm. Häggendal und Johannsson fanden, daß das vorher verabreichte "Evans blue" nur in der ersten Gruppe die Gefäßbahn verließ.

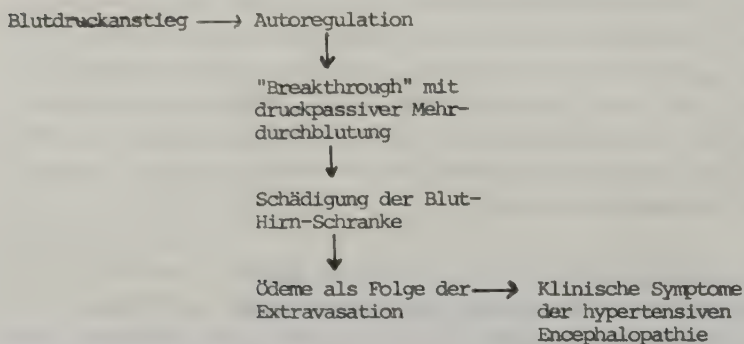
Strandgaard et al. (1) fanden jedoch, daß die Autoregulation der cerebralen Gefäße auch unter der Bedingung eines langsamen Blutdruckanstiegs durchbrochen werden kann.

Den Zusammenhang von Blutfluß und Evans blue Extravasation wurde in einer weiteren tierexperimentellen Studie von Johannsson untersucht (2). Es zeigte sich, daß die mit Evans blue markierten Areale, in denen die Blut-Hirn Schranke nicht mehr funktionierte, einen höheren Blutfluß aufwiesen als die Areale, in denen die Blut-Hirn Schranke nicht zerstört war.

- (1) Strandgaard S. et al.
Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension
in: Brit. Med. J., 1973, S. 507-510
- (2) Johannsson, B.
Regional cerebral blood flow in acute experimental hypertension
in: Acta Neurol. Scandinav., 50, 1974, S. 366-372

Das pathogenetische Erklärungsmodell der hypertensiven Encephalopathie von Johannsson et al.

(1) berücksichtigt die Variablen der Vasodilatation, des cerebralen Blutflusses und der geschädigten Blut-Hirn Schranke:



Johannsson et al. räumen ein, daß das Breakthrough Phänomen nicht notwendigerweise mit einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke assoziiert ist. Dies lehre auch die Beobachtung, daß die Autoregulation durchbrochen werden kann, ohne daß klinische Symptome auftreten (2).

- (1) Johannsson, B. et al.
on the Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy:
The Hypertensive "Breakthrough" of Autoregulation
of Cerebral Blood Flow with Forced Vasodilatation,
Flow Increase, and Blood-Brain-Barrier Damage
in: Circ. Res., Vol. 34/35, Suppl. I, 1974, S. 167-171
- (2) Strandgaard, S. et al.
a.a.o., 1973

Die Wirkung der akuten Hypertonie auf die cerebralen Gefäße erfolgt nach Auer (1) auf zwei Wegen:

1. über einen erhöhten Filtrationsdruck als Folge eines erhöhten mittleren arteriellen Blutdrucks und einer Dilatation der Widerstandsgefäße
2. über eine Dehnung der Gefäßwände mit möglichen morphologischen Veränderungen, die eine Extravasation hervorrufen.

Nag et al. stellten fest, daß im Zustand akuter Hypertonie Veränderungen der Blut-Hirn Schranke bei Arteriolen, Venolen und Kapillaren auftreten, daß aber die Arteriolen am stärksten von einem Permeabilitätsanstieg betroffen sind (2). Für den in anderen Untersuchungen postulierten Mechanismus einer Unterbrechung ("disruption") der "tight junctions" als Ursache der Permeabilitätsänderung konnten in den Studien der Arbeitsgruppe um Dinsdale und Nag freilich keine Hinweise gefunden werden (3). Elektronen-

- (1) Auer, L.
The Role of Cerebral Perfusion Pressure as Origin of Brain Edema in Acute Arterial Hypertension
in: Eur. Neurol, 15, 1977, S. 153-156
- (2) Nag, S. et al.
Cerebral Cortical Changes in Acute Experimental Hypertension. An Ultrastructural Study
in: Laboratory Investigation, 36, 1977, S. 150-160
- (3)-Dinsdale, H. B.
a.a.O., 1978, S. 183
-Nag, S. et al.
Determination of cerebral edema by quantitative morphometry
in: Pappius, H. M. et al.
Dynamics of Brain Edema, Berlin, 1976, S. 32-37

mikroskopische Demonstrationen sprachen statt dessen für eine vermehrte Pinocytose als morphologischem Träger des Prozesses. So konnten die Autoren während akuter Hypertonie keine mechanische Schädigungen an Gefäßwänden in Form von endothelialen Diskontinuitäten und Zerstörung endothelialer Zwischenräume nachweisen (1). Die verabreichte Tracer Substanz reicherte sich vielmehr nach 90 sec. in pinocytotischen Vesikeln an. Verstärkte Pinocytose war während der acht Minuten, die die induzierte akute Hypertonie währte, zu beobachten.

Weitgehende Einigkeit herrscht bei Vertretern sowohl der Vasokonstriktions- als auch der Vasodilationshypothese, daß Hypertonie allein ein adäquater Stimulus zur Erzeugung der Encephalopathie ist (2).

Auf die Frage nach der Art des Blutdruckanstiegs, als Bedingung für die Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie finden sich im Schrifttum freilich unterschiedliche Antworten, die sich jeweils auf experimentelle Ergebnisse stützen können. Während Häggen-
dal und Johannsson (1) berichteten, daß ein schritt-
weiser Anstieg des Blutdrucks nicht zu derartigen Ver-

(1) Nag, S. et al.
a.a.o., 1977

(2) Dinsdale, H. B.
a.a.o., 1978, S. 184

(3) Häggen-
dal, E. / Johannsson, B.
On the pathophysiology of the increased cerebrovas-
cular permeability in acute arterial hypertension
in cats
in: Acta Neurol. Scand., 48, 1972, S. 265-270

Änderungen der Permeabilität der Blut-Hirn Schranke führt wie ein akuter, nicht-unterbrochener Anstieg, so konnte diese These der Schutzfunktion des schrittweisen Blutdruckanstiegs in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden (1).

Tierexperimentell konnte Auer dokumentieren, daß an erster Stelle der prozentuale Anstieg des Blutdrucks über den normalen Wert eine prädiktive Funktion für die Schädigung der Blut-Hirn Schranke hat. Dauer und absolute Höhe des systolischen Drucks sind sekundär (2). Ein Druckanstieg von 100 auf 200 mm Hg erzeugte größere Läsionen als ein Druckanstieg von 150 auf 220 mm Hg. Die Implikation dieser Ergebnisse besteht darin, daß nicht der Durchbruch durch die fixen Grenzen der Autoregulation der pathogenetische Schrittmacher sein kann (3).

Als Hinweis, der gegen das Vasospasmus-Ischämie Konzept spricht, werten Johannsson und Siesjö (4) auch

- (1) Mac Kenzie, E. T. et al.
Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar calibre, local cerebral blood flow and blood brain barrier
in: Circulation Research, 39, 1976, S. 33-41
- (2) Auer, L.
Brain Edema in Acute Arterial Hypertension
in: Acta neuropath., 38, 1977, S. 67-72
- (3) Strandgaard, S.
a.a.o., 1973
- (4) Johannsson, B. / Siesjö, B. K.
Brain energy metabolism in angiotensin-induced acute hypertension in rats
in: Acta Physiol. Scand. 100, 1977, S. 182-186

das Ergebnis einer Studie über mögliche ischämisch bedingte metabolische Veränderungen. Sie fanden in einer Studie an normotensiven Ratten, bei denen mit Angiotensin eine Hypertonie erzeugt wurde, keinerlei Einfluß auf Gewebsmetaboliten.

Die Wirkung akuter Hypertonie auf den Hirnmetabolismus wurde auch von Fujishima et al. untersucht (1): Bei normotensiven Tieren konnten keine Einflüsse des Hochdrucks auf Laktat oder ATP beobachtet werden. Bei Ratten mit renovaskulärem Hochdruck rief dagegen eine Erhöhung des Blutdrucks um 60-70 mm Hg einen signifikanten Anstieg von Laktat und des Laktat/Pyrurat-Quotienten sowie einen Abfall von ATP hervor; Veränderungen also, die von den Autoren als Indikatoren für Hirnischämie gewertet wurden. Sie vermuten daher, daß Renin oder ein Renin-abhängiger Faktor ("Vaskulofixin") die Gefäßpermeabilität erhöht.

Die Frage freilich, ob der Mechanismus des Versagens der Autoregulation, der nachweisbar bei akuten Blutdrucksteigerungen bei Tieren und Menschen wirksam werden kann, nun auch tatsächlich der Pathomechanismus der hypertensiven Encephalopathie bei Menschen ist (2), kann nicht endgültig beantwortet werden.

- (1) Fujishima, M. et al.
Effects of Acute Hypertension on Brain Metabolism in Normotensive, Renovascular Hypertensive and Spontaneously Hypertensive Rats
in: Stroke, 9, 1978, S. 349-353
- (2) Giffard, R. W. / Westbrook, E.
a.a.o., 1974, S. 118

So zeigte in einer Studie von Patienten, bei denen ein akuter Blutdruckanstieg mit Angiotensin induziert wurde, niemand Symptome der hypertensiven Encephalopathie, trotz eines Anstiegs der cerebralen Blutflusses um 16-60 % (1). Skinhoj und Strandgaard konnten in einer Untersuchung an zwei Patienten ebenfalls durch eine Angiotensininduzierte Hypertonie den cerebralen Blutfluß um 70 bzw. 100 % steigern; gleichwohl blieben auch hier klinische Symptome der hypertensiven Encephalopathie aus (2).

Die klinischen Beobachtungen an Patienten während hypertensiver Encephalopathie haben auch keinen erhöhten cerebrospinalen Druck regelhaft nachweisen können (3). Bereits Oppenheimer und Fishberg beschrieben einen normalen cerebrospinalen Druck als typisch, obwohl in dem von ihnen dokumentierten Fall der Druck bis auf 30 cm H₂O anstieg (4). Ein cerebrospinaler Druckanstieg wäre aber zu erwarten, wenn ein als Folge der Hyperperfusion entstehendes Ödem die Ursache der encephalopathischen

- (1) Strandgaard, S. et al.
Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension
in: British Medical Journal, 1973, S. 507-510
- (2) Skinhoj, E. / Strandgaard, S.
Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy
in: Lancet, 1973, S. 461-462
- (3) Ziegler, D. K. et al.
Hypertensive Encephalopathy
in: Arch. Neurol., 12, 1965
- (4) Oppenheimer, B. S. / Fishberg, A. M.
a.a.o., S. 267

Symptome ist (1).

Zwar fanden Chester et al. bei acht von zehn untersuchten Patienten mit hypertensiver Encephalopathie während der Attacken einen erhöhten cerebrospinalen Druck (2); allerdings war auch nur bei einer Minderzahl ein cerebrales Ödem nachweisbar.

(1) Gifford, R. W. / Westbrook. E.
a.a.O., S. 118

(2) Chrster, E. M.
a.a.O., S. 930

E. Die Pathologie der hypertensiven Encephalopathie

1. Hat die hypertensive Encephalopathie ein morphologisches Korrelat?

Oppenheimer und Fishberg konnten für die hypertensive Encephalopathie keine typische pathologisch-anatomische Befundkonstellation angeben (1). Weder waren regelhaft Ödeme vorfindbar noch fanden sich sonstige, der klinischen Symptomatik kausal zurechenbare morphologische Läsionen.

Neuere Übersichtsartikel hingegen listen eine Reihe pathologischer Veränderungen auf: Für Finnerty ist sie durch multiple kleine Thromben im Hirn und cerebrale Ödeme gekennzeichnet (2). Budka beschreibt die hypertensive Encephalopathie in pathologisch-anatomischer Hinsicht durch atherosklerotische Läsionen und eine "Lipo- und Fibrohyalinose mittelgroßer und kleiner Arterienzweige" (3).

Andere Autoren sehen als strukturelle Basis eine subintimale Hyalinisierung, eine Endothelhyperplasie und Mediahypertrophie an (4).

(1) Oppenheimer, B. S. / Fishberg, A. M.
a.a.o., S. 269

(2) Finnerty, F. A.
a.a.o., 1972, S. 672

(3) Budka, H.
Morphologische Aspekte zerebro-vaskulärer Erkrankungen
in: Barolin, G. S.
Die zerebrale Apoplexie
Stuttgart 1983, S. 88

(4) Vick, N. A.
Grinker's Neurology
Springfield 1976, S. 512

Gefragt werden muß freilich, ob diese Beschreibungen tatsächlich auf die akute hypertensive Encephalopathie zutreffen, oder ob die Läsionen nicht viel mehr Ausdruck der chronischen Hypertonie mit ihren spezifischen Gefäßveränderungen sind (1). Die klinischen Studien zur hypertensiven Encephalopathie geben in der Regel keine morphologischen Befunde an.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die autoptischen Befunde der Studien über hypertensive Encephalopathie. Sie macht deutlich, daß Fälle von hypertensiver Encephalopathie immer klinisch diagnostiziert wurden: Ein autoptischer Befund wurde nur in einer Minderzahl von Studien beschrieben, der dann jedoch in der Regel keinen pathologischen Hinweis erbrachte. Eine Ausnahme bildet hier nur die Studie Chesters (2) et al.

Diese Studie zeichnet sich dadurch aus, daß von allen klinisch untersuchten Patienten später autoptische Befunde erhoben werden konnten.

Chester et al. stellen kritisch fest, daß ein Konzept der neuropathologischen Veränderungen bei hypertensiver Encephalopathie bisher noch nicht vorliege. Sie führen dies einerseits auf fehlende klinisch-pathologische Studien zurück, andererseits auf die Ungenauigkeit

- (1) Gautier, J. C.
Cerebral Ischaemia in Hypertension
in: Ross Russell, R. W.
Cerebral Arterial Disease,
Edinburgh, 1976, S. 186 f

- (2) Chester, E. M. et al.
a.a.o.

mit der der Begriff klinisch verwendet wird (1).

Als charakteristische Gefäßveränderung fanden die Autoren in ihrer Studie eine fibrinoide Nekrose der Arteriolen, die bei 13 (von 20) Patienten mit hypertensiver Encephalopathie nachweisbar war, jedoch bei keinem der Patienten aus der Kontrollgruppe mit nicht-maligner Hypertonie. Fibrinthromben waren sowohl in den Lumina nekrotischer als auch intakter Arteriolen vorfindbar.

Die charakteristischen Parenchym Veränderungen, die bei allen Patienten mit hypertensiver Encephalopathie gefunden wurden, bestanden aus mikroskopischen Infarktarealen und petechalen Blutungen. Sie waren offensichtlich Folge der Gefäßläsionen und häufig an Areale mit fibrinoid nekrotischen Arteriolen gebunden. Diese Veränderungen wurden nicht in der Kontrollgruppe beobachtet. Größere Infarkte und Einblutungen wurden dagegen in beiden Gruppen gleichermaßen festgestellt.

Die vaskulären und parenchymatösen Läsionen traten in den Basalganglien, dem Diencephalon, der weißen Substanz und im Cortex auf; sie waren jedoch am häufigsten im Hirnstamm zu finden.

Cerebrale Ödeme wurden in keinem Fall beobachtet; auch nicht bei Patienten mit klinisch diagnostizierten Papillenödemen und erhöhtem Liquordruck.

(1) Chester, E.M. et al.

Hypertensive Encephalopathy: A Clinicopathologic Study of 20 Cases
in: Neurology, 28, 1978, S.929

Das Ergebnis dieser Untersuchung, nach dem die beschriebenen morphologischen Veränderungen höchst charakteristisch für hypertensive Encephalopathie seien, widerspricht der gängigen Lehrmeinung, wie sie u. a. bei Alpers / Mancill zum Ausdruck kommt "There is, however, no uniform or consistent pattern of pathological change within the nervous system in cases of this sort" (1).

Die Frage nach der strukturellen Basis der hypertensiven Encephalopathie kann die Chester-Studie nicht eindeutig beantworten, da sie nicht aufschlüsselt, welche pathologischen Veränderungen der malignen Hypertonie und welche der hypertensiven Encephalopathie i.e.S. zuzurechnen sind. Im Vergleich der Gruppe der Patienten mit hypertensiver Encephalopathie bei maligner Hypertonie mit der Gruppe der Patienten mit nicht-maligner Hypertonie identifizieren sie implizit die morphologischen Veränderungen der hypertensiven Encephalopathie mit den~~der~~ malignen Hypertonie.

So muß zumindest unklar bleiben, ob die beschriebenen strukturellen Veränderungen auch in Fällen der hypertensiven Encephalopathie nachweisbar sind, wo offenbar niedrigere Druckwerte bereits ausreichen, um encephalopathische Symptome zu erzeugen. Nach der Ansicht von Gifford / Westbrook ist dies außer bei Kindern mit akuter Glomerulonephritis auch bei der Eklampsie der Fall (2).

- (1) Alpers, B. J. / Mancall, E. L.
Clinical Neurology
Philadelphia, 1976 ⁶, S. 252
- (2) Gifford, R. W. / Westbrook, E.
Hypertensive Encephalopathy: Mechanisms, Clinical
Feature and Treatment
in: Progress in Cardiovascular Diseases
17, 1974, S. 115

II. Neuropathologische Veränderungen bei Schwangerschaftseklampsie

Ein definierendes Unterscheidungskriterium von Präeklampsie und Eklampsie ist das Auftreten zusätzlicher neurologischer Symptome (1). Das cerebrale Syndrom der Eklampsie wird dabei von manchen Autoren mit dem Begriff der hypertensiven Encephalopathie belegt (2).

Wie bereits oben beschrieben wurde, begriff Zange-meister die Eklampsie als Folge eines Hirnödems. Untersuchungen von Sheehan und Lynch (3) zeigten jedoch, daß Hirnödeme erst postmortal auftreten: Autopsien, die die Autoren innerhalb einer Stunde post mortem vornahmen, zeigten bei eklamptischen Patientinnen die gleiche Hirnkonsistenz wie bei Patientinnen, die aus anderen Ursachen verstorben waren. Signifikante Unterschiede des mittleren durchschnittlichen Gewichts konnten nicht festgestellt werden (4).

Jewett berichtete zwar über einen Fall von Eklampsie, bei dem ein autopsisch nachgewiesenes cerebrales Ödem die Todesursache war (5). Beeson / Duda wiesen in ihrer

- (1) Friedberg, V.
Spätgestosen
in: Käser, O. et al.
Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. 2, Teil 2
Stuttgart 1981, S. 8.195
- (2) Donaldson, J. O.
Neurology of Pregnancy
Philadelphia 1978, S. 213
- (3) Sheehan, H. L. / Lynch, J. B.
Pathology of Toxemia of Pregnancy
London 1973
- (4) Zur methodischen Kritik der Bestimmung des durchschnittlichen Hirngewichts vgl.:
Donaldson, J. O.
a.a.o., S. 216

Kritik jedoch darauf hin, daß die Diagnosekriterien nicht angegeben wurden (1). Beneditti / Quilligan (2) berichteten ebenfalls von drei Patientinnen, bei denen die Diagnose eines cerebralen Ödems bei Eklampsie gestellt wurde. In zwei Fälle wurde die Diagnose aufgrund Computertomographischer und angiographischer Befunde gestellt, in einem Fall aufgrund des Autosiebefundes. Hinweise auf Infarzierungen oder Hämorrhagien fehlten.

Die Hypothese, daß ein cerebrales Ödem und ein erhöhter intracranieller Druck mit den encephalopathischen Erscheinungen der Eklampsie assoziiert seien, konnte dagegen von Klinger / Necek in einer klinischen Einzelfallstudie nicht bestätigt werden (3). Während einer schweren eklamptischen Encephalopathie wurde für eine Dauer von 48 Stunden der intraventrikuläre Liquordruck (Lateralventrikel) kontinuierlich gemessen, der jedoch stets im Normbereich blieb. Die Autoren leiteten aus dieser Beobachtung die These ab, daß die encephalopathischen Erscheinungen nicht notwendigerweise mit einem intrakraniellen Druckanstieg verbunden seien.

Friedberg führt die Tatsache, daß der Liquordruck

- (5) Jewett, J. F.
Fatal Intracranial Edema From Eclampsia
in: The New England Journal of Medicine
289, 1973, S. 976-977
- (1) Beeson, J. H. / Duda, E. E.
Computed Axial Tomography Scan Demonstration of Cerebral Edema in Eclampsia Preceded by Blindness
in: Obstetrics & Gynecology, 60, 1982, S. 529-532
- (2) Beneditti, Th. J. / Quilligan, E. J.
Cerebral Edema in Severe Pregnancy-Induced Hypertension
in: Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, S. 860-862
- (3) Klingler, D. / Necek, S.
Eclampsia - Monitoring of Intraventricular CSF Pressure
in: Journal of Neurology, 223, 1980, S. 147-150

nur selten bei Eklampsie erhöht ist, ebenfalls als Beleg gegen die Hypothese an, daß Hirnödeme bei der Auslösung der Eklampsie Bedeutung hätten (1).
Typische morphologische Veränderungen seien multiple petechiale Blutungsherde, vor allem in der Brücke und in den Basalganglien, aber auch subcorticale Blutungsherde.

Intracerebrale Hämorrhagien lassen sich nach den Ergebnissen von Sheehan und Lynch bei 60 % aller letal verlaufenden Fälle von Eklampsie nachweisen (2).

In Hibbards Studie war in 31 % eine cerebrale Blutung unmittelbare Todesursache⁽³⁾. Bei der Hälfte dieser letal verlaufenden Fälle bestand gleichzeitig ein cerebrales Ödem. Die Annahme, daß zerebrale Mikro- oder Makroblutungen die Eklampsie auslösen, gilt daher als gut bestätigt. So waren auch intrakranielle Blutung und Hirnödem die cerebrale Todesursache für einen letal verlaufenden Fall von Eklampsie, den Larsen et al ⁽⁴⁾ dokumentierten. Die Autoren konnten jedoch klinisch bei sieben komatösen eklamptischen Patientinnen (bei insgesamt neun) ein Hirnödem diagnostizieren, das in einem Fall auch computertomographisch gesichert wurde.

- (1) Friedberg, V.
a.a.O., S.8.195
- (2) Sheehan, H.L./Lynch, J.B.
a.a.O., S.524-584
- (3) Hibbard, L.T.
Maternal Mortality Due to Acute Toxemia
in: Obstetrics and Gynecology, 42, 1973, S.266
- (4) Larsen, R. et al.
Intensivbehandlung der schweren Präeklampsie-Eklampsie
In: Anästhesist, 29, 1980, S.282-288

So belegen die angeführten Studien zwar die Bedeutung und Inzidenz intracerebraler Hämorrhagien bei letalen Verläufen der Eklampsie. Sie geben aber weder Auskunft über die Inzidenz intracerebraler Hämorrhagien bei nicht-letalem Verlauf noch über den tatsächlichen Auslöser der Eklampsie (1).

Unter diesem Vorbehalt stehen daher auch die auf die Untersuchungen Sheehan/Lynchs zurückgehenden Angaben Davidsons, nach denen die vier häufigsten pathologischen Veränderungen der hypertensiven Encephalopathie bei Eklampsie folgende sind:

1. Petechiale Blutungen des Cortex
2. Multiple Erweichungen der weißen Substanz
3. Subcorticale Hämorrhagien
4. Subcorticale Hämatome (2)

Ähnlich begreifen auch Gaitz/Bamford große und kleine intraparenchymale und intraventriculäre Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Infarzierungen der weißen Substanz als Folge der hypertensiven Encephalopathie (3)

- (1) Beck, D.W.
Intracerebral Hemorrhage in a Patient with
Eclampsia
in: JAMA, 246, 1981, S.1442
- (2) Donaldson, J.O.
a.a.O., S.215
- (3) Gaitz, J.P./ Bamford, C.R.
Unusual Computed Tomographic Scan in Eclampsia
in: Archives of Neurology,
39, 1982, S.66

F. Zusammenfassung

Das Konzept der hypertensiven Encephalopathie i.e.S. wurde erstmals von Oppenheimer und Fishberg im Jahre 1927 vorgestellt. Die cerebrale Symptomatik der akut und reversibel verlaufenden hypertensiven Encephalopathie ist in diesem Konzept Folge eines akut auftretenden arteriellen Blutdruckanstiegs, wie er sich im Verlauf der Grundkrankheiten der diffusen Glomerulonephritis, der Schwangerschaftstoxikose und der akuten Bleivergiftung ereignet.

Neue Untersuchungen und Abhandlungen verwenden den Begriff der hypertensiven Encephalopathie z. T. in einem weiteren Sinne, der auch chronisch und irreversibel verlaufende Encephalopathien bei Hochdruck-erkrankungen wie die Encephalopathie Binswanger und die Multi-Infarkt Demenz miteinschließt.

Die Darstellung und der Vergleich der im internationalen Schrifttum vorliegenden Untersuchungen zeigt die teilweise einander widersprechenden nosologischen Einordnungsversuche der hypertensiven Encephalopathie, der Binswanger Encephalopathie und der Multi-Infarkt Demenz. Anhand der dokumentierten Fallbeschreibungen werden die cerebrale und interne Symptomatik, der klinische Verlauf, die diagnostischen Kriterien der Computertomographie, die anatomische Pathologie, die pathogenetischen Modellvorstellungen sowie die urächlich beteiligten Grundkrankheiten systematisch dargestellt.

Als wichtigste klinische Kriterien der hypertensiven Encephalopathie werden eine primär generalisierte neurologische Symptomatik, ihre Reversibilität bei hypotensiver Therapie und die maligne Hypertonie angesehen. Ausschließlich fokale neurologische Symptome oder Zeichen ohne Allgemeinveränderungen ließen sich in keinem Fall von dokumentierter hypertensiver Encephalopathie nachweisen. Hingegen liegen über die Häufigkeit fokaler neurologischer Ausfälle divergierende Berichte vor. Vereinzelt wurden auch dauerhafte fokale Ausfälle dokumentiert.

Eine methodische Schwäche vieler klinischer Studien besteht darin, daß sie nur den akuten arteriellen Blutdruckanstieg beschreiben, jedoch keine präzise Auskunft über die Druckwerte vor der Akutphase geben. Dennoch lassen sich beim Vergleich der Studien miteinander Hinweise dafür finden, daß die Druckwerte, bei denen die hypertensive Encephalopathie auftritt, um so höher sind, je höher schon die basalen Druckwerte sind.

In neueren tierexperimentellen Untersuchungen zur Pathogenese der hypertensiven Encephalopathie findet das Erklärungskonzept der durchbrochenen cerebralen Autoregulation mit druckpassiver Mehrdurchblutung weithin Bestätigung.

Zur Frage, ob auch ein langsam und schrittweise verlaufender Blutdruckanstieg zu ähnlichen Veränderungen der Permeabilität der Blut-Hirn Schranke führt wie

ein akuter Anstieg, liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Variable des prozentualen Blutdruckanstiegs über den Ausgangswert die größte Erklärungskraft für die Beobachtung der Schädigung der Blut-Hirn Schranke hat.

Studien zur primär chronisch verlaufenden Binswanger Encephalopathie konnten die pathogenetische Funktion des arteriellen Bluthochdrucks bisher nicht eindeutig identifizieren. Während für eine Minderzahl von Fällen eine maligne Hypertonie in der Krankheitsgeschichte beschrieben worden ist, finden sich bei einer Reihe anderer dokumentierter Fälle keinerlei Hinweise auf eine Hochdruckanamnese.

Das Konzept der Multi-Infarkt-Demenz wurde von Hachinski entwickelt und gegen das Konzept der primär degenerativen Demenz abgegrenzt. Die klinische Differentialdiagnose soll durch den aus dreizehn Items zusammengesetzten Ischemic-Score ermöglicht werden. Im Gegensatz zur Binswanger Encephalopathie, deren nosologische Eigenständigkeit seit Binswangers Erstbeschreibung im Jahre 1894 durch pathologisch-morphologische Besonderheiten begründet wird, ist das Konzept der mit Hilfe des Ischemic Score diagnostizierbaren Multi-Infarkt-Demenz primär klinisch definiert. Innerhalb der dreizehn unterschiedlich gewichteten Items wird die Hochdruckanamnese mit nur einem Punktwert versehen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adachi, M. et al.
Hypertension and Cerebral Oedema
in: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,
29, 1966, S. 451-455
2. Adams, R. / Victor, M.
Principles of Neurology,
New York 1981
3. Alpers, B. J. / Mancall, E. L.
Clinical Neurology⁶
Philadelphia 1971
4. Alzheimer, A.
Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf
atheromatöser Gefäßerkrankung basierenden Gehirnkrank-
heiten
in: Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie,
3, 1898, S. 101-115
5. Alzheimer, A.
Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage
in: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie
59, 1902, S. 695-710
6. Araki, G. et al.
Comparative Angiographic and Histological Evaluations
of Intracranial Atherosclerosis in Hypertensive an
Normatensive Subjects
in: Stroke, 9, 1978, S. 364-368
7. Arie, T.
Dementia in the Elderly: Diagnosis and Assessment
in: British Medical Journal, 1973, S. 540-543
8. Auer, L.
The Role of Cerebral Perfusion Pressure as Origin of
Brain Edema in Acute Arterial Hypertension
in: European Neurology, 15, 1977, S. 153-156
9. Auer, L.
Brain Edema in Acute Arterial Hypertension
in: Acta Neuropathologica, 38, 1977, S. 67-72

10. Auer, L.
The Sausage-String Phenomenon in Acutely Induced Hypertension-Arguments Against the Vasospasm Theory in the Pathogenesis of Acute Hypertensive Encephalopathy
in: European Neurology, 17, 1978, S. 166-173
11. Beck, D. W.
Intracerebral Hemorrhage in a Patient with Eclampsia
in: Journal of the American Medical Association
246, 1981, S. 1442-1443
12. Beeson, J. H. / Duda, E. E.
Computed Axial Tomography Scan Demonstration of Cerebral Edema in Eclampsia Preceded by Blindness
in: Obstetrics & Gynecology, 60, 1982, S. 529-532
13. Behr, H.
Ein Beitrag zur Frage der Encephalitis subcorticalis chronica
in: Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie
19, 1905, S. 498-509
14. Beller, F. K. / Gillivray, J. M.
Hypertensive Disorders in Preynancy
Stuttgart 1978
15. Beller, F. K.
Gedanken zur Präeklampsie und Eklampsie aufgrund morphologischer Befunde
in: Medizinische Monatsschrift, 29, 1975, S. 535-538
16. Bendetti, Th. J. / Quilligan, E. J.
Cerebral Edema in Severe Pregnancy-Induced Hypertension
in: American Journal of Obstetrics and Gynecology
1980, S. 860-862
17. Biemond, A.
On Binswanger's Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy and the Possibility of its Clinical Recognition
in: Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgica,
73, 1970, S. 413-417
18. Binswanger, O.
Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse
in: Berliner Klinische Wochenschrift
31, 1894, S. 1103-5, 1137-9, 1180-6
19. Binswanger's encephalopathy, Editorial
in: Lancet, 1, 1981, S. 923

20. Boller, F.
Neuropsychological Correlates of Hypertension
in: Archives of Neurology, 34, 1977, S. 701-705
21. Bochsenski, J. M.
Die zeitgenössischen Denkmethode, München 1973
22. Bousser, M. G.
Les conceptions actuelles des demences arteriopathique
in: Encephale, 3, 1977, S. 357-372
23. Brain, W. R. / Walton, J. N.
Diseases of the Nervous System, London 1969
24. Buchborn, E.
Medizin ohne Diagnose? Internist, 16, 1975, S. 61-68
25. Budka, H.
Morphologische Aspekte zerebro-vaskulärer Erkrankungen
in: Barolin, G. S.
Die zerebrale Apoplexie, Stuttgart 1983
26. Burger, P. C.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger's Disease). A Vascular Etiology of Dementia
in: Stroke, 7, 1976, S. 626-631
27. Byrom, F. B.
The Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy and Its Relation To the Malignant Phase of Hypertension
in: Lancet 1954, S. 201-211
28. Byrom, F. B.
The Hypertensive Vascular Crisis, London 1969
29. Byrom, F. B.
The Evolution of Acute Hypertensive Arterial Disease
in: Progress in Cardiovascular Diseases, 17, 1974, S. 31
30. Caplan, L. R.
Lacunar Infarction: A Neglected Concept
in: Geriatrics, 31, 1976, S. 71-75
31. Caplan, L. R. / Schoene, W. C.
Clinical Features of Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger Disease)
in: Neurology, 28, 1978, S. 1206-1215

32. Chapman, K. / Karini, R.
A Case of Postmortem Eclampsia of Late Onset Confirmed
by Autopsy
in: American Journal of Obstetrics and Gynecology,
117, 1973, S. 858-861
33. Chester, E. M. et al.
Hypertensive Encephalopathy: A Clinicopathologic Study
of 20 Cases
in: Neurology, 28, 1978, S. 928-939
34. Clarke, E. / Murphy, E. A.
Neurological Manifestations of Malignant Hypertension
in: British Medical Journal, 1956, , S. 1319-1326
35. Clasen
Discussion on Cerebral Vascular Reactivity and Cerebral
Edema in Hypertensive Mice
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
26, 1967, S. 165-7
36. Coblenz, J. M. et al.
Presenile Dementia
in: Archives of Neurology, 29, 1973, S. 299-308
37. Cole, F. M. / Yates, P. O.
Comparative Incidence of Cerebrovascular Lesions in Norma-
tensive and Hypertensive Patients
in: Neurology, 18, 1968, S. 255-259
38. Conomy, J. P.
Impact of Arterial Hypertension on the Brain
in: Postgraduate Medicina, 68, 1980, S. 86-97
39. Cuneo, R. A. / Caronna, J. J.
The Neurologic Complications of Hypertension
in: Medical Clinics of North America
61, 1977, S. 565-579
40. Cushing, H.
Some Experimental and Clinical Observations Concerning
States of Increased Intracranial Tension
in: American Journal of the Medical Sciences
124, 1902, S. 375
41. Cushing, H.
The Blood Pressure Reaction of Acute Cerebral Compression,
Illustrated by Cases of Intracranial Hemorrhage
in: American Journal of the Medical Sciences
124, 1903, S. 1017

42. Davision, C.
Progressive Subcortical Encephalopathy
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
1, 1942, S. 42-48
43. De Alvarez, Q.
Hypertensive Disorders in Pregnancy
in: Clinical Obstetrics and Gynecology
16, 1973, S. 47-71
44. Del Giudice, E. / Aicardi, J.
Atypical Aspects of Hypertensive Encephalopathy in Childhood
in: Neuropädiatrie, 10, 1979, S. 150-157
45. De Reuck, E. W. et al.
Pathogenesis of Binswanger's Chronic Progressive Subcortical
Encephalopathy
in: Neurology, 30, 1980, S. 920-928
46. Dickmann, H.
Über Encephalitis subcorticalis chronica progressiva
in: Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie,
49, 1919, S. 1-13
47. Dinsdale, H. B. et al.
Hypertensive Cerebral Microinfarction and Cerebrovascular
Reactivity
in: European Neurology, 6, 1972, S. 29-33
48. Dinsdale, H. B. et al.
Cerebral Blood Flow in Acute Hypertension
in: Archives of Neurology, 31, 1974, S. 80-87
49. Dinsdale, H. B. u. a.
Cerebral Consequences of Acute and Chronic Hypertension:
An Overview
in: Clinical and Investigative Medicine, 1, 1978, S. 181-190
50. Donaldson, J. O.
Neurology of Pregnancy
Philadelphia, 1978
51. Drayer, B. P. / Rosenbaum, E.
Brain Edema Defined by Cranial Computed Tomography
in: Journal of Computer Assisted Tomography
3, 1979, S. 317-323

52. Ekström-Jodal, B. et al.
Cerebral Blood Flow Autoregulation at High Arterial Pressures and Different Levels of Carbon Dioxide Tension in Dogs
in: European Neurology, 6, 1971/72, S. 6-10
53. Evans, H.
Hypertensive Encephalopathy in Nephritis
in: Lancet 1933, S. 583-588
54. Farnell, F. J. / Globus, J. H.
Chronic Progressive Vascular Subcortical Encephalopathy
in: Archives of Neurology and Psychiatry
27, 1932, S. 593-604
55. Farrar, J. K. et al.
Evidence Against Cerebral Vasospasms During Acutely Induced Hypertension
in: Brain Research, 104, 1976, S. 176-180
56. Fazekas, J. F.
Cerebrovascular Consequences of Hypertension
in: American Journal of Cardiology
17, 1966, S. 608-611
57. Feigin, I. / Popoff, N.
Neuropathological Observations on Cerebral Edema
in: Archives of Neurology, 6, 1962, S. 151-160
58. Feigin, I. / Popoff, N.
Neuropathological Changes Late in Cerebral Edema: The Relationship to Trauma, Hypertensive Disease and Binswanger's Encephalopathy
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
22, 1963, S. 500-511
59. Feigin, I. / Budzilovich, G. N.
The General Pathology of Cerebrovascular Disease
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology,
11, Amsterdam 1972, S. 218-167
60. Feigin, I. et al.
Degeneration of White Matter in Hypoxia, Acidosis and Edema
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
32, 1973, S. 125-141

61. Fentz, V.
Hypertensive Encephalopathy in a Child
in: Acta Neurologica Scandinavica,
38, 1962, S. 307-312
62. Ferraz, E. M. / Sherline, D. M.
Convulsive Toxemia of Pregnancy (eclampsia)
in: Southern Medical Journal
69, 1976, S. 152-156
63. Finnerty, F. A.
Hypertensive Encephalopathy
in: American Heart Journal
75, 1968, S. 559-563
64. Finnerty, F. A.
Hypertensive Encephalopathy
in: The American Journal of Medicine
52, 1972, S. 672-678
65. Fishberg, A. M.
Hypertension and Nephritis
Philadelphia, 1954^s, 1944⁴
66. Fisher, C. M.
Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts
in: Neurology, 15, 1965, S. 774-784
67. Foerster, K. / Regli, F.
Zur Ätiologie dementieller Syndrome
in: Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie
48, 1980, S. 207-219
68. Freis, E. D.
Hypertensive Crises
in: The Journal of the American Medical Association
208, 1969, S. 338-342
69. Friedberg, V.
Spätgestosen
in: Käser, O. et al.
Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. 2, Teil 2
Stuttgart 1981, S. 8.163-8.223
70. Fujishima, M. et al.
Effects of Acute Hypertension on Brain Metabolism in
Normotensive, Renovascular, Hypertensive and Spontane-
ously Hypertensive Rats
in: Stroke, 9, 1978, S. 349-353

71. Gaitz, J/ Bamford, C.R.
Unusual Computed Tomographic Scan in Eclampsia
in: Archives of Neurology,
39, 1982, S. 66
72. Gänshirt, H.
Zerebrale Zirkulationsstörungen
in: Hopf, H. Ch. / Poeck, K. / Schliack, H.
Neurologie in Praxis und Klinik, Bd. I
Stuttgart 1983, S. 2.1-2.83
73. Gannushkina, J. V. / Shafranova, V. P.
Morphological Evidence and Pathogenesis Concerning the
Spotty Nature of Brain Tissue Damage in Experimental
Hypertensive Encephalopathy
in: Meyer, J. S. et al.
Cerebral Vascular Disease
Stuttgart 1976, S. 61-65
74. Garner, A. et al.
Pathogenesis of Hypertensive Retinopathy
in: British Journal of Ophthalmologie
59, 1975, S. 3-44
75. Gautier, J. C.
Cerebral Ischaemia in Hypertension
in: Ross Russell, R. W.
Cerebral Arterial Disease
London 1976
76. Giacomelli, F. et al.
The Cellular Pathology of Experimental Hypertension
in: American Journal of Pathology
59, 1970, S. 133-159
77. Giese, J.
Acute Hypertensive Vascular Disease
in: Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica
62, 1964, S. 497-515
78. Giese, J.
The Pathogenesis of Hypertensive Vascular Disease
Copenhagen 1968
79. Gifford, R. W. / Westbrook. E.
Hypertensive Encephalopathy: Mechanisms, Clinical
Features and Treatment
in: Progress in Cardiovascular Diseases,
17, 1974, S. 115-124

80. Goldenberg, G. / Sarnec, P.
Zur Differentialdiagnose vaskulär bedingter dementieller Syndrome
in: Der Nervenarzt, 52, 1981, S. 405-414
81. Gottstein, U.
Zerebrale Hämodynamik bei arteriellem Hochdruck und Hochdruckkrise sowie unter dem Einfluß therapeutischer Blutdrucksenkung
in: Verhandl. Deutsche Ges. Kreislaufforschung
43, 1977, S. 61-74
82. Hachinski, V. C. u. a.
Multi-Infarct Dementia, A Cause of Mental Deterioration in the Elderly
in: Lancet, 1974, S. 207-210
83. Hachinski, V. C. et al.
Cerebral Blood Flow in Dementia
in: Archives of Neurology, 32, 1975, S. 632-637
84. Hacke, W. et al.
Elektroencephalographische Befunde bei M. Binswanger
in: Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete
11, 1980, S. 241
85. Häggendal, E.
Pathophysiological Aspects of the Blood Brain Barrier Change in Acute Arterial Hypertension
in: European Neurology
6, 1971/72, S. 24-28
86. Hansson, H. A. et al.
Ultrastrukturelle Studien an Cerebrovasculärer Permeabilität in Akuter Hypertension
in: Acta Neuropathologica
32, 1975, S. 187-198
87. Heaton, E. B. et al.
Hypertensive Encephalopathy and the Neurologic Manifestations of Malignant Hypertension
in: Neurology, 32, 1982, S. 127-132
88. Heinz, E. R. et al.
Computed Tomography in White Matter Disease
in: Radiology 130, 1979, S. 371-378

89. Heyden, S.
Epidemiologie zerebraler Gefäßverschlüsse
in: Blohmke, M. et al.
Handbuch der Sozialmedizin, Bd. 2
Stuttgart 1977, S. 83-102
90. Hibbard, L. T.
Maternal Mortality Due to Acute Toxemia
in: Obstetrics and Gynecology
42, 1973, S. 263-270
91. Hossmann, K. A. / Olsson, Y.
Influence on Ischemia on the Passage of Protein Tracers
Across Capillaries in Certain Blood-Brain Barrier Injuries
in: Acta Neuropathologica,
18, 1971, S. 113
92. Hudson, A. J. / Hyland, H. H.
Hypertensive Cerebrovascular Disease: a Clinical and Patho-
logic Review of 100 Cases
in: Annals of Internal Medicine
49, 1958, S. 1049-1072
93. Hughes, C. et al.
Nosological Problems in Dementia
in: Neurology, 23, 1973, S. 344-351
94. Hypertension and cerebral Blood-flow
Editorial, in: The Lancet, 1973, S. 526
95. Janota, J.
Dementia, Deep White Matter Damage and Hypertension
"Binswanger's Disease"
in: Psychological Medicine
11, 1981, S. 39-48
96. Jefferson, A.
Hypertensive Cerebral Vascular Disease and Intracranial
Tumour
in: Quarterly Journal of Medicine
24, 1955, S. 245-268
97. Jelgersma, H. C.
A Case of Encephalopathia Subcorticalis Chronica
(Binswanger Disease)
in: Psychiatria et Neurologia
147, 1964, S. 81-89

98. Jellinek, E. H. et al.
Hypertensive Encephalopathy with Cortical Disorders
of Vision
in: Quarterly Journal of Medicine
33, 1964, S. 239-256
99. Jellinger, K. / Neumayer, E.
Progressive Subcorticale Vasculäre Encephalopathie Bins-
wanger. Eine klinisch-neuropathologische Studie
in: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten
205, 1964, S. 523-554
100. Jewett, J. F.
Fatal Intracranial Edema from Eclampsia
in: New England Journal of Medicine
289, 1973, S. 976-977
101. Johannsson, B. et al.
The Effect of Acute Arterial Hypertension on the Blood-
Brain Barrier to Protein Tracers
in: Acta Neuropathologica
16, 1970, S. 117
102. Johannsson, B. et al.
On the Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy. The
Hypertensive "Breakthrough" of Autoregulation of Cerebral
Blood Flow with Forced Vasodilatation, Flow Increase and
Blood-Brain Damage
in: Circulation Research 34-35 (Suppl. I), 1974, S. 167-171
103. Johannsson, B.
Regional Cerebral Blood Flow in Acute Experimental Hyper-
tension
in: Acta Neurologica Scandinavica,
50, 1974, S. 366-372
104. Johannsson, B. B.
Some Factors Influencing the Damaging Effect of Acute
Arterial Hypertension on Cerebral Blood Flow
in: Clinical Science and Molecular Medicine
51, 1976, S. 415-435
105. Johannsson, B. / Siesjö, B. K.
Brain Energy Metabolism in Angiotensin-Induced Acute
Hypertension in Rats
in: Acta Physiologica Scandinavica
100, 1977, S. 182-186

106. Jones, J. V. et al.
Hypertension and the Cerebral Circulation
in: Scottish Medical Journal
21, 1976, S. 103-105
107. Kamlah, W. / Lorenzen, P.
Logische Propädeutik
Mannheim 1967
108. Karp, H.
Dementia in Adults
in: Baker, A. B. / Baker, L. H.
Clinical Neurology
Hagerstown 1979
109. Keith, N. M. et al.
The Syndrome of Malignant Hypertension
in: Archives of Internal Medicine
41, 1928, S. 141-188
110. Kendal, B. E. et al.
CAT in Leukodystrophy and Neuronal Degeneration
in: du Boulay, G. E. / Moseley, I. F.
Computerised Axial Tomography in Clinical Practice,
Berlin 1976, S. 191-202
111. Kety, S. S. et al.
Effects of Increased Intracranial Pressure on Cerebral
Circulatory Functions in Man
in: Journal of Clinical Investigation
27, 1948, S. 493-499
112. Klatzo, I.
Neuropathological Aspects of Brain Edema
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
26, 1967, S. 1-14
113. Klinger, D. / Necek, S.
Eclampsia: Monitoring of Intraventricular CSF Pressure
in: Journal of Neurology
223, 1980, S. 147, 150
114. Koch-Weser, J.
Hypertensive Emergencies
in: New England Journal of Medicine
290, 1974, S. 211-212
115. Kung, P. C. et al.
Electron Microscopic Study of Experimental Acute Hyper-
tensive Encephalopathy
in: Acta Neuropathologica,
10, 1968, S. 263-272

116. Ladame, Ch.
Encephalite sous-corticale chronique
in: L'Encéphale, 7, 1913, S. 13-39
117. Ladurner, G.
A Correlation of Clinical Findings and CT in Ischaemic Cerebrovascular Disease
in: European Neurology
18, 1979, S. 281-288
118. Ladurner, G. / Sager, W. D.
Morphologische Bedingungskonstellation der vaskulären (Multiinfarkt) Demenz
in: Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie
49, 1981, S. 53-55
119. Ladurner, G. et al.
Klinische Unterscheidungskriterien bei vaskulärer (Multiinfarkt) und primär degenerativer Demenz (Alzheimer)
in: Der Nervenarzt, 52, 1981, S. 401-404
120. Ladurner, G.
Zur Bedeutung der apparativen Diagnostik bei der ätiologischen Zuordnung dementieller Prozesse
in: Der Nervenarzt, 54, 1983, S. 171-180
121. Ladurner, G. et al.
Die Beziehung zwischen multiplen Infarkten und vaskulärer (Multiinfarkt) Demenz
in: Fortschritte der Neurologie Psychiatrie
51, 1983, S. 124-7
122. Lane, B. et al.
Computerized Cranial Tomography in Cerebral Diseases of White Matter
in: Neurology, 28, 1978, S. 534-544
123. Larsen, R. et al.
Intensivbehandlung der schweren Praeeklampsie-Eklampsie
Ein Bericht über 22 Fälle
in: Anaesthesist, 29, 1980, S. 282-288
124. Lassen, N. A. / Agnoli, A.
The Upper Limit of Autoregulation of Cerebral Blood Flow-On the Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy
in: Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory investigation, 1972, S. 113-116

125. Le Sueur, L. M. et al.
Hypertensive Encephalopathy: A Diagnosis of Exclusion
in: Southern Medical Journal
73, 1980, S. 379-380
126. Locke, S. et al.
Neurological Complications of Acute Uremia
in: Archives of Internal Medicine,
108, 1961, S. 519-529
127. Loizou, L. A. et al.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: a Clinical
and Radiological Investigation
in: Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
44, 1981, S. 294-304
128. Loizou, L. A. et al.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger's
Type) and Cortical Infarcts in a Young Normotensive Patient
in: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
45, 1982, S. 409-417
129. Lowe, R.
Neurogenic Hypertension
Lancet, 1961, S. 825
130. Lumsden, C. E.
Pathogenetic Mechanisms in the Leucoencephalopathies in
Anoxic-Ischaemic Processes, in Disorders of the Blood and
in Intoxications
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology
9, Amsterdam 1970
131. Mac Alpine, D.
The Hypertensive Cerebral Attack
in: Quarterly Journal of Medicine
8, 1933, S. 463-481
132. Mac Henry L. C. et al.
Cerebral Autoregulation in Man
in: Stroke, 5, 1974, S. 695-706
133. Mac Kenzie, E. T. et al.
Effects of Acutely Induced Hypertension in Cats on Pial
Arteriolar Caliber, Local Cerebral Blood Flow, and the
Blood-Brain Barrier
in: Circulation Research,
39, 1976, S. 33-41

134. Maeda, S. et al.
Familial Unusual Encephalopathy of Binswanger's Type
without Hypertension
in: Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica
30, 1976, S. 165-177
135. Magun, J.-G.
The Effect of Pharmacologically Increases Blood Pressure
on Brain Circulation
in: Zeitschrift für Neurologie,
204, 1973, S. 107-134
136. Mathew, N. T. et al.
Vasospasm Versus "Breakthrough" in the Pathogenesis of
Hypertensive Encephalopathy
in: Harper, M. et al.
Blood Flow and Metabolism in the Brain
Edinburgh 1975, S. 5.17-5.21
137. Mathew, N. T. et al.
"Breakthrough" Versus Angiospasm in the Pathogenesis of
Hypertensive Encephalopathy
in: Stroke, 6, 1975, S. 225
138. Meining, G. et al.
Cerebral Vasoparalysis, Arterial Hypertension and Brain
Edema
in: Journal of Neurology
211, 1975, S. 25-38
139. Meyer, J. S. et al.
Pathogenesis of Cerebral Vasospasm in Hypertensive Encephalo-
pathy
in: Neurology, 10, 1960, S. 735-744 u. 859-867
140. Mikol, J.
Maladie de Binswanger et formes apparantées
in: Revue Neurologique
118, 1968, S. 111-132
141. Miller, A. / Posman, M. A.
Hypertensive Encephalopathy as a Complication of Femoral
Lenthening
in: Canadian Medical Association Journal
124, 1981, S. 296-297

142. Mohr, J. P. et al.
The Harrond Cooperative Stroke Registry. A Prospective Registry
in: Neurology, 28, 1978, S. 754-762
143. Mayer, J. H. et al.
Malignant Hypertension and Hypertensive Encephalopathy
in: American Journal of Medicine
14, 1953, S. 175-183
144. Mumenthaler, M.
Neurologie, Stuttgart 1982
145. Nag, S. et al.
Determination of Cerebral Edema by Quantitative Morphometry
in: Pappius, H. M. et al.
Dynamics of Brain Edema,
Berlin 1976, S. 32-37
146. Nag, S. N. et al.
Cerebral Cortical Changes in Acute Experimental Hypertension. An Ultrastructural Study
in: Laboratory Investigation
36, 1977, S. 150-160
147. Neurogenic Hypertension
Editorial
in: Lancet, 1961, S. 753
148. Nissl
Zur Kasuistik der arteriosklerotischen Demenz. Ein Fall von sogenannten "Encephalitis Subcorticalis"
in: Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie
19, 1920, S. 438-443
149. Ogata, J. et al.
Stroke,-Prone Spontaneously Hypertensive Rats as an Experimental Modell of Malignant Hypertension
in: Acta Neuropathologica
51, 1980, S. 179-184
150. Okeda, R.
Correlative Morphometric Studies of Cerebral Arteries in Binswanger's Encephalopathy and Hypertensive Encephalopathy
in: Acta Neuropathologica
26, 1973, S. 23-43

151. Olszewski, J.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy
in: World Neurology
3, 1962, S. 359-375
152. Oppenheimer, B. S. / Fishberg, A. M.
Hypertensive Encephalopathy
in: Archives of Internal Medicine
41, 1928, S. 264-278
153. Ott, E. et al.
Klinische und hämodynamische Aspekte des zerebralen
Multinfarktgeschehens
in: Der Nervenarzt, 53, 1982, S. 78-82
154. Pal, J.
Gefäßkrisen
Leipzig 1905
155. Pearce, J. / Miller, E.
Clinical Aspects of Dementia
London 1973
156. Pflanz
Allgemeine Epidemiologie
Stuttgart 1973
157. Pickering, G. W.
Transient Cerebral Paralysis in Hypertension and in
Cerebral Embolism, with Special Reference to the Patho-
genesis of chronic Hypertensive Encephalopathy
in: The Journal of the American Medical Association
137, 1949, S. 423-430
158. Pickering, G. W.
The Pathogenesis of Malignant Hypertension
in: Circulation, 6, 1952, S. 599-612
159. Pilleri, G. / Rosso, M.
Das klinische Bild und die pathologischen Veränderungen eines
Falles von schwerem subkortikalem Markabbauf auf arterios-
klerotischer Grundlage
in: Psychiatria et Neurologia
137, 1959, S. 209-224
160. Poppe, W. / Tenstedt, A.
Ein Beitrag zur Encephalopathia subcorticalis Binswanger
in: Psychiatria et Neurologia
145, 1963, S. 27-35

161. Radue, E. W.
Comparision of Angiographic and CT Findings between
Patients with Multi-Infarkt Dementia and Those with
Dementia Due to Primary Neuronal Degeneration
in: Neuroradiology, 16, 1978, S. 113-115
162. Rahn, K. H.
Therapie der Hochdruckkrise
in: Verhandl. Deutsche Ges. . Kreislaufforschung
43, 1977, S. 132-177
163. Rodda, R. / Denny-Brown, D.
The Cerebral Arterioles in Experimental Hypertension
in: American Journal of Pathology,
49, 1966, S. 53-76
164. Rosenberg, G. A. et al.
Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger):
Computerized Tomography
in: Neurology, 29, 1979, S. 1102-1106
165. Rosenblum, W. J. et al.
Cerebral Vascular Reactivity and Cerebral Edema in
Hypertensive Mice
in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology
26, 1967, S. 165-167
166. Ross Russell, R. W.
A Unitary Consideration of the Pathogenesis of Hypertensive
Vascular Changes
in: Meyer, J. S. et al.
Cerebral Vascular Disease
Stuttgart 1976, S. 16-18
167. Sadegh-Zadeh, K.
Krankheitsbegriffe und nosologische Systeme
in: Metamed 1, 1977, S. 4-41
168. Scheid, W.
Lehrbuch der Neurologie
Stuttgart 1983
169. Schottstaedt, M. F. / Sokolow, M.
Natural History and Course of Hypertension with Papilledema
(Malignant Hypertension)
in: American Heart Journal
45, 1953, S. 331-361

170. Schrader, A. / Stochdorph, O.
Zur Neurologie und Neuropathologie des Hochdruckleidens
in: Münchener Medizinische Wochenschrift
116, 1974, S. 607-612
171. Skinhøj, E. / Strandgaard, S.
Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy
in: Lancet, 1973, S. 461-462
172. Sourander, P. / Wälinder, J.
Hereditary Multi-Infarct Dementia
in: Acta Neuropathologica
39, 1977, S. 247-254
173. Stegmüller, W.
Hauptströmungen der Gegenwartsphilosophie
Stuttgart 1965
174. Stochdorph, O. / Meessen, H.
Die arteriosklerotische und die hypertonische Hirnerkrankung
in: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und
Histologie
Bd. XIII/1 B, Berlin 1957, S. 1465-1510
175. Strandgaard, S. et al.
The Lower and Upper Limit for Autoregulation of Cerebral
Blood Flow
in: Stroke, 4, 1973, S. 323
176. Strandgaard, S. et al.
Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hyper-
tension
in: British Medical Journal
1973, 507-510
177. Strandgaard, S. et al.
Upper Limit of Cerebral Blood Flow Autoregulation in
Experimental Renovascular Hypertension in the Baboon
in: Circulation Research
37, 1975, S. 164-167
178. Strandgaard, S.
Studies on the Cerebral Circulation of the Baboon in Acutely
Induced Hypertension
in: Stroke, 7, 1976, S. 287-290
179. Sullivan, J. M.
The Hypertensive Diseases of Pregnancy and their Management
in: Advances in Internal Medicine
27, 1982, S. 407-433

180. Symon, L. et al.
On the Myogenic Nature of the Autoregulatory Mechanism
in the Cerebral Circulation
in: European Neurology
6, 1971/72, S. 11-18

181. Taylor, R. D. et al.
Increased Cerebrospinal Fluid Pressure and Papilledema
in Malignant Hypertension
in: Archives of Internal Medicine
93, 1954, S. 818-824

182. Thurel, R.
Cerebromeningeal Edema Due to Arterial Hypertension
in: Archives of Neurology and Psychiatry
69, 1953, S. 140-141

183. Tononaga, M. et al.
Clinicopathologic Study of Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy (Binswanger Type) in the Elderly
in: Journal of the American Geriatrics Society
30, 1982, S. 524-529

184. Turganu, L. et al.
Der Verlauf der Hochdruckencephalopathie bei Glomerulonephritis im Kindesalter
in: Kinderärztliche Praxis, 33, 1965, S. 341

185. Tyler, H. R. / Dawson, D.
Hypertension and Its Relation to the Nervous System
in: Annals of Internal Medicine
55, 1961, S. 681-686

186. Valentine, A. R. et al.
White Matter Abnormality in Cerebral Atrophy:
Clinicoradiological Correlations
in: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
43, 1980, S. 139-142

187. van Vught, A. J. et al.
Hypertensive Encephalopathy in Childhood. Diagnostic problems
in: Neuropädiatrie, 7, 1976, S. 92-100

188. Volhard, F. / Fahr, T.
Die Bright'sche Nierenkrankheit
Berlin 1914, S. 232-265

189. Volhard, F.
Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen
(Bright'sche Krankheit)
in: Mohr, L. und Staehelin, R.
Handbuch der inneren Medizin
3, Berlin 1918, Bd. 3, Teil 2
190. Volhard, F.
Der arterielle Hochdruck
in: Verhandl. deutsch. Ges. inn. Med.,
35, 1923, S. 134-175
191. Volhard, F.
Clinical Aspects of Bright's Disease
in: Berglund, H. / Medes, G.
The Kidney in Health and Disease
London 1935, S. 665-688
192. Walinder, Jan
Multi-Infarct Dementia
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology
42, Amsterdam 1981
193. White, J. C.
Periodic EEG Activity in Subcortical Arteriosclerotic
Encephalopathy (Binswanger's Type)
in: Archives of Neurology
36, 1979, S. 485-489
194. Wieland, W.
Diagnose, Überlegungen zur Medizinteorie
Berlin 1975
195. Zangemeister, W.
Beitrag zur Auffassung und Behandlung der Eklampsie
in: Deutsche Medizinische Wochenschrift
37, 1911, S. 1879-1881
196. Zangemeister, W.
Die Eklampsie eine Hirndruckfolge
in: Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie
79, 1916, S. 124-174

197. Zeumer, H. et al.
Predominant White Matter Involvements in Subcortical
Arteriosclerotic Encephalopathy (Binswanger Disease)
in: Journal of Computer Assisted Tomography
4, 1980, S. 14-19

198. Zeumer, H. et al.
Lakunäre Infarkte im Computertomogramm
in: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen
und der Nuklearmedizin
134, 1981, S. 488-494

199. Zeumer, H. et al.
Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
in: Fortschritte der Neurologie Psychiatrie
49, 1981, S. 223-231

200. Zeumer, H. / Hacke, W.
Zur Frage der Multiinfarktdemenz unter besonderer
Berücksichtigung computertomographische Befunde
in: Fortschritte der Neurologie Psychiatrie
50, 1982, S. 366-367

201. Ziegler, D. K. et al.
Hypertensive Encephalopathy
in: Archives of Neurology
12, 1965, S. 472-478

202. Ziegler, D. K.
Hypertensive Vascular Diseases of the Brain
in: Vinken, P. J. / Bruyn, G. W.
Handbook of Clinical Neurology
11, 1972, S. 552-577

203. Zülch, K. J.
Die Pathogenese von Massenblutungen und Erweichungen unter
besonderer Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte
in: Acta Neurochirurgica, Suppl
7, 1961, S. 51-117

Lebenslauf

Ich wurde am 5. Juli 1953 in Düsseldorf als Sohn von Dr. Hugo Niemann (verstorben 1958) und Dr. Margarethe Niemann, geb. Engel geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule, von 1963 bis zum Abitur 1971 das Städtische Rethel-Gymnasium in Düsseldorf. Von 1971 bis 1972 war ich als Lernpfleger im Landeskrankenhaus Düsseldorf-Grafenberg tätig.

Vom Sommersemester 1972 bis zum Sommersemester 1976 Studium der Philosophie und Sozialwissenschaften an den Universitäten Bonn, Köln und Frankfurt. Soziologische Diplomprüfung an der Universität Frankfurt. Vom Wintersemester 1977 bis zum Wintersemester 1983 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Marburg, Düsseldorf und München. Von 1980 bis 1981 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Medizinsoziologie der Universität Düsseldorf (Dir.: Prof. Dr. v. Ferber).

Erwerb des ECFMG Standard Certificate nach bestandenem amerikanischem ECFMG-Examen im Februar 1984.

Erwerb der Approbation als Arzt am 11. Mai 1984.

